

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Valoración de la actividad dopaminérgica en las psicosis  
esquizofrénicas mediante el estudio de las tasas séricas de  
prolactina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Filiberto Fuentenebro de Diego**

**Madrid, 2015**

Filiberto Fuentenebro de Diego



\* 5 3 0 9 8 5 4 0 2 1 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-58-126242-0

**VALORACION DE LA ACTIVIDAD DOPAMINERGICA EN LAS  
PSICOSIS ESQUIZOFRENICAS MEDIANTE EL ESTUDIO  
DE LAS TASAS SERICAS DE PROLACTINA**

**Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1980**



BIBLIOTECA

TP  
1980  
131

© Filiberto Fuentenebro de Diego  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1980  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-36107-1980

*Facultad de Medicina de Madrid  
(Universidad Complutense)  
Escuela Profesional de Psiquiatría  
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica  
Director: Prof. Dr. F. Alonso-Fernández*

FRANCISCO ALONSO-FERNANDEZ CATEDRATICO-JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y PSICOLOGIA MEDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE Y DIRECTOR DE LA ESCUELA OFICIAL DE PSIQUIATRIA DE MADRID

C E R T I F I C A: Que el Dr. D. FILIBERTO FUENTENEbro DE DIEGO ha realizado el trabajo correspondiente a su Tesis - Doctoral con el título " VALORACION DE LA ACTIVIDAD DOPAMINERGICA EN LAS PSICOSIS ESQUIZOFRENICAS MEDIANTE EL ESTUDIO DE LAS TASAS SERICAS DE PROLACTINA" bajo mi dirección.

Lo que comunico a los efectos oportunos en Madrid a trece de marzo de mil novecientos ochenta.

1980

Prof. Dr. Francisco Alonso-Fernández

### DEDICATORIA

Al Profesor Dr. D. Francisco Alonso-Fernández, en  
agradecimiento a su magisterio continuo y estímulo en  
la investigación clínica, por y para una psiquiatría -  
más científica, es decir, humana.

"VALORACION DE LA ACTIVIDAD DOPAMINERGICA  
EN LAS PSICOSIS ESQUIZOFRENICAS MEDIANTE  
EL ESTUDIO DE LAS TASAS SERICAS DE PROLACTINA".

Filiberto FUENTENEbro DE DIEGO

### AGRADECIMIENTOS

Los médicos del Departamento de Psiquiatría del Hospital Clínico de San Carlos de la Facultad de Medicina Complutense, colaboraron de alguna forma en la realización de este trabajo. Especialmente los adscritos a las Unidades de Hospitalización (Dres. Ayuso, Carbonell, Mateo y Méndez).

Los A. T. S. Srtas. Carmen Palacios, Inés Gómez, y Sres. José M<sup>a</sup> Pérez y Víctor Cañamares, prestaron su entusiasmo y colaboración en los aspectos técnicos.

El Departamento de Isótopos del Hospital Clínico de San Carlos (Dr. del Olmo) realizó las valoraciones de prolactina por radioinmunoensayo. La Dr<sup>a</sup> Borque, el Dr. Cabranes y las Srtas. Gloria Escudero y Pilar García sacrificaron parte de su tiempo libre en estas determinaciones.

El control y análisis estadístico de los datos fué llevado a cabo por la Dr<sup>a</sup> López y el Dr. Ramos.

La Srta. Lydia Balboa tradujo amablemente el manuscrito e hizo posible su lectura.

A todos ellos les quedo muy agradecido.

## INDICE

	Pag.
<b><u>I. - INTRODUCCION.</u></b>	
I <sub>1</sub> . - Situación actual de nuestros conocimientos. Perspectivas metodológicas. _____	2
I <sub>2</sub> . - Objetivos de nuestro estudio. _____	13
<b><u>II. - NEUROTRANSMISION NEURONAL.</u></b>	
II <sub>1</sub> . - Introducción. _____	16
II <sub>2</sub> . - Neurotransmisores. Tipos. Bloquímica. Distribución y papel del SNC. _____	24
II <sub>3</sub> . - Dopamina. Farmacología. Dopamina y comporta- miento. _____	32
<b><u>III. - ACCION DE LOS FARMACOS NEUROLEPTICOS SOBRE             LA NEUROTRANSMISION.</u></b>	
III <sub>1</sub> . - Introducción. _____	39
III <sub>2</sub> . - Neurolépticos y transmisión catecolaminérgica cere- bral.	
1. - Estudios experimentales. . Neurolépticos y turnover catecolaminérgico . Bloqueo neuroléptico de los receptores cate- colaminérgicos.	
2. - Estudios clínicos . Estudios en L.C.R. . Efectos clínicos de los neurolépticos en rela- ción a la reducción de la transmisión catecola- minérgica.	
<b><u>IV. - NEUROLEPTICOS Y LA HIPOTESIS DE LA DOPAMINA             EN LA ESQUIZOFRENIA.</u></b>	
IV <sub>1</sub> . - Introducción _____	52
IV <sub>2</sub> . - Interacción con la adenilciclase dopamino-sensitiva, posible receptor dopaminérgico.	
IV <sub>3</sub> . - Efecto inmediato y a largo plazo de los neurolépticos sobre los receptores dopaminérgicos del estriado. _____	54



## II

IV <sub>4</sub> .	Interregulación dopaminérgica-colinérgica.	55
IV <sub>5</sub> .	Supersensibilidad del receptor postsináptico.	62
V. - <u>PROLACTINA.</u>		
V <sub>1</sub> .	Introducción. Origen. Estructura química.	65
V <sub>2</sub> .	Control de la secreción de prolactina. Papel de la dopamina.	67
V <sub>3</sub> .	Estudios neuroendocrinos de la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia.	
	1. - Modificación farmacológica de la secreción de prolactina.	
	2. - Prolactina y esquizofrenia. Valor heurístico del "modelo-prolactina" en la investigación en Psiquiatría.	
VI. - <u>MATERIAL Y METODOS.</u>		
VI <sub>1</sub> .	Selección de las muestras.	77
	1. - Introducción.	
	2. - Grupo de pacientes esquizofrénicos.	
	3. - Grupo control	
VI <sub>2</sub> .	Técnicas empleadas	81
	1. - Valoración diacrónica de la conducta psicótica.	
	2. - Valoración, por radioinmunoensayo, de la prolactina.	
VI <sub>3</sub> .	Tratamiento estadístico de los datos.	88
VII. - <u>RESULTADOS.</u>		
VII <sub>1</sub> .	Valores obtenidos.	92
VII <sub>2</sub> .	Gráficas.	108
VII <sub>3</sub> .	Resultados del análisis estadístico.	139
	1. - Tablas.	
	2. - Resultados y comentario.	
VIII. - <u>Conclusiones.</u>		166
IX. - <u>Bibliografía.</u>		170

## I. - INTRODUCCION

I<sub>1</sub>. - Situación actual de nuestros conocimientos.  
Perspectivas metodológicas.

I<sub>2</sub>. - Objetivos de nuestro estudio.

Como el filósofo de la ciencia Karl POPPER<sup>↓</sup> señala en "La Lógica de la Investigación Científica", el valor de una hipótesis radica no tanto en si es o no correcta sino en su capacidad para estimular intentos y trabajos para su refutación. En este sentido la hipótesis de la dopamina, en la esquizofrenia, ha sido y es extraordinariamente germinal.

De una forma muy simple podríamos resumir esta hipótesis diciendo que mantiene que la enfermedad esquizofrénica está en relación con un exceso relativo de actividad neuronal dopaminérgica.

Su marco teórico deriva de la evidencia, constatada clínicamente, de que existen mecanismos farmacológicos comunes en la acción de los fármacos útiles en el tratamiento de la esquizofrenia con aquellos que inducen o empeoran este tipo de psicosis. En la historia de la Psiquiatría hay un paradigma análogo, que es el de la teoría de la noradrenalina en la depresión. Partía esta teoría --del dato heurístico de que los tratamientos activos en la enfermedad depresiva --ECT, inhibidores de la monoaminooxidasa, tricíclicos-- elevaban la noradrenalina cerebral, mientras que los fármacos que disminuían su concentración --reserpina, alfa metil dopa-- causaban depresión. Esta teoría de la depresión ha generado todo un corpus de datos empíricos, estrategias terapéuticas y modelos teóricos. No sorprende, pues, que el mismo tipo de vía de investigación y de elaboración clínica ulterior, de los datos extraídos se realice en el caso de la esquizofrenia, máxime si tenemos en cuenta que ambas derivan de procedimientos empíricos. Tras quince años de trabajos, el estado actual de nuestros conocimientos sobre la teoría de la dopamina --está sustentado en dos piedras angulares:

-----

↓ Karl POPPER; "La Lógica de la Investigación Científica" . Ed. Tecnos, Madrid, 1971. Especialmente cap. I, II, III y X.

. Evidencia de que los fármacos antipsicóticos mejoran a los pacientes esquizofrénicos a través del bloqueo dopaminérgico.

. Drogas con capacidad liberadora de dopamina o que elevan su concentración en la hendidura sináptica pueden dar origen a una "psicosis modelo" --indistinguible, a veces, clínicamente de una psicosis esquizofrénica-- o empeorar una esquizofrenia ya existente.

La hipótesis de la dopamina comenzó con las tempranas (1963) observaciones de CARLSSON acerca del posible mecanismo de acción de las fenotiacinas. En su ya clásico trabajo proveyó de la primera evidencia de que las fenotiacinas son bloqueadores dopaminérgicos. Su hallazgo fué luego ampliado usando una gran variedad de técnicas farmacológicas. También fué verificado con estudios en tipos de comportamientos que se sabe se encuentran bajo control de vías dopaminérgicas. El siguiente paso en la elaboración teórica de la hipótesis lo dió SNYDER en 1974 argumentando, extrapolando los datos del posible mecanismo de acción terapéutica de los antipsicóticos, que la existencia de niveles anormales de dopamina podrían estar en la base de la enfermedad esquizofrénica.

En la revisión de la literatura hasta el momento actual, se nos antoja surgen tres cuestiones conceptuales importantes y que generan, además, tres perspectivas metodológicas para el trabajo en este área. Son las siguientes: ¿Bloquean los fármacos antipsicóticos los receptores de la dopamina? ¿El éxito de estos fármacos en el tratamiento de la esquizofrenia está en relación con el bloqueo de esos receptores? ¿Está involucrada la dopamina en la patogénesis de la esquizofrenia o no tiene conexión específica con tal enfermedad?.

Con respecto a la primera pregunta hay las suficientes pruebas para que se pueda responder afirmativamente. Con gran variedad de técnicas, que van desde la observación de que hay un aumento de -

la síntesis de dopamina tras su administración --lo que es índice de bloqueo de receptores-- hasta la observación de comportamientos mediados por ese neurotransmisor; los antipsicóticos reducen las conductas estereotipadas en animales de investigación. Todo ello pasando por una serie de datos que veremos ulteriormente al hablar de la interrelación neurolépticos-receptores de la dopamina, pero que en la clínica cotidiana tenemos constatación directa. Los neurolépticos producen efectos extrapiramidales colaterales, análogos a la enfermedad de PARKINSON --debida a un déficit de dopamina--. Estos efectos son consistentes con la hipótesis del bloqueo dopaminérgico. En cuadros clínicos, tales como las psicosis por drogas --sobre todo anfetaminas-- los efectos beneficiosos logrados, gracias al tratamiento por los neurolépticos, son debidos como ahora veremos al --susodicho bloqueo. En el apartado correspondiente se verá en detalle un hecho que corrobora lo anterior: los neurolépticos elevan el nivel en líquido cefalo-raquídeo de HVA (ácido homovanílico) metabolito de la dopamina, lo que es trasunto de ese bloqueo funcional; VAN PRAAG(1973) ha realizado un abordaje original de la determinación de HVA (ácido homovanílico) en l.c.r., mediante el test del Probenecid. Esta sustancia inhibe el transporte, desde el SNC a la sangre, del HVA (GOODWIN, VAN PRAAG, BOWERS). Teniendo en cuenta -- que el Probenecid no influye la síntesis de HVA, la tasa de HVA acumulado es un índice de su producción y por lo tanto de la degradación de la sustancia madre o dopamina. En un estudio en 33 pacientes con esquizofrenia a los que administró neurolépticos (haloperidol y -- clorpromacina), encuentra, VAN PRAAG, un aumento considerable de HVA y en proporción a la dosis empleada; este trabajo confirma claramente la acción dopamino-bloqueante de estas drogas.

La segunda cuestión acerca de si la acción antipsicótica tiene lugar a través del bloqueo dopaminérgico está bastante dilucidada. De todos los neurolépticos estudiados en pacientes psicóticos, sólo --

muestran ser agentes antipsicóticos efectivos aquellos que por su configuración estructural, como ahora explicitaremos, son capaces de bloquear los receptores dopaminérgicos. Es, esta segunda cuestión, la cimentación, denominador común y nexo de unión entre las dos piedras angulares de la teoría de la dopamina, a las que antes aludíamos.

Los trabajos que han conducido a estas conclusiones han sido elaborados, en gran parte, por SNYDER et al. (1972a, 1972b, 1973, 1974, 1976). Parte este autor del estudio de las "psicosis modelo" y en concreto de la psicosis por anfetaminas. No hay duda de que las psicosis por anfetaminas pueden mimetizar psicosis esquizofrénicas. BEAMISH y KILOH (1960) refieren estudios catamnésicos en los cuales diagnósticos falsos de esquizofrenia se mantuvieron hasta tres años y durante los cuales los pacientes recibieron ECT y comas insulínicos como tratamientos, mientras tomaban anfetaminas --a escondidas-- en el hospital. BELL (1973) describe 14 casos de psicosis anfetamínicas, 7 de las cuales fueron diagnosticadas como esquizofrenia paranoide. Este tipo de psicosis por anfetaminas no son simplemente la precipitación de una esquizofrenia latente o el trasunto de una privación de sueño; se dan en sujetos que carecen de rasgos psicopatológicos de esquizoidia y en algunos casos se desarrollan en 24 horas. Si a dosis de 100-500 mgr. de D-anfetamina ya aparecen, también es cierto de que con pequeñas dosis, incluidos fármacos anorexizantes, y tomas continuadas pueden desarrollarlas. Un dato muy importante es que tanto las anfetaminas como las drogas similares, tipo metilfenidato (Ritalin) administrados a un paciente esquizofrénico, no superimponen en este una psicosis por drogas sino que empeoran su sintomatología clínica.

Sabemos hoy que la acción bioquímica de las anfetaminas tiene lugar a través del aumento de la liberación de la dopamina y blo-

queando la inactivación de este neurotransmisor, por recaptación. Como corolario: si las anfetaminas exacerbaban los síntomas esquizofrénicos por aumentar la dopamina en la hendidura sináptica otro tipo de maniobras farmacológicas que tuvieran el mismo efecto bioquímico originarían un empeoramiento de ese tipo de síntomas.

Efectivamente, la simple administración de L-dopa, precursora de la dopamina, a pacientes esquizofrénicos con la finalidad de corregir los síntomas de parkinsonismo neuroléptico, comporta un empeoramiento de estos enfermos y hace aún más florida la psicosis. Como conclusión de lo dicho debemos mencionar que el tratamiento de elección, en psiquiatría clínica, de ambos tipos de psicosis --modelo y esquizofrénicas-- es el uso de neurolépticos. Por eso, entender el mecanismo de acción de estos psicofármacos es verter luz sobre la patogenia de la enfermedad esquizofrénica.

CARLSSON intuyó que el mecanismo de acción de las fenotiacinas estaba vinculado al bloqueo del receptor postsináptico. Las neuronas postsinápticas responderían a este bloqueo enviando señales para que les fuera suministrada más dopamina, a través de un mecanismo feedback --que comentaremos en extenso al hablar de la dopamina en el capítulo correspondiente-- se produciría un exceso de liberación de dopamina lo que conduciría a un aumento de los metabolitos de este neurotransmisor. CARLSSON observó este incremento de los metabolitos tras la administración de fenotiacinas y correlacionó estos efectos bioquímicos con la potencia clínico-terapéutica de estos fármacos.

En 1974 AGHAJANIAN y BUNNEY demostraron que el turnover dopaminérgico en este tipo de neuronas se incrementa tras la administración de fenotiacinas y que estos fármacos bloquean los efectos neurofisiológicos producidos por la infusión de pequeñas cantidades de dopamina en las membranas postsinápticas de neuronas con re-

ceptores dopaminérgicos. Así, a un nivel neurofisiológico se pudo demostrar las acciones sinápticas de la dopamina y de sus acciones como neurotransmisor, y la capacidad de las fenotiacinas para bloquear esos efectos en proporción a su eficacia clínica.

Debido a la dificultad en llevar a cabo estudios neurofisiológicos sólo un número pequeño de fármacos han podido ser estudiados con esas técnicas. Ha sido posible, sin embargo, monitorizar la actividad bioquímica del receptor dopaminérgico por otras técnicas. Es el caso de KEBABIAN et al. (1971) que estudiando el adenosin monofosfato cíclico (cAMP) --que se supone es el segundo mensajero que media en la acción de la dopamina como veremos en la sección correspondiente-- en áreas del cerebro ricas en terminales dopaminérgicos, ven que responde selectivamente a la dopamina y es menos afectado por otras catecolaminas; éste adenil ciclasa dopamino-sensitiva estaría --pues vinculada a los receptores dopaminérgicos y daría información indirecta de su actividad in vitro. Usando, estos autores, una amplia gama de neurolepticos observan que las fenotiacinas inhiben los efectos de la dopamina sobre la adenilciclase en proporción indirecta a su potencia clínica. Así, por ejemplo, la trifluoperacina, que es más potente en clínica que la clorpromacina, es considerablemente más activa sobre la adenil ciclase dopamino-sensitiva que aquella.

Otra aportación de máximo interés es la llevada a cabo por HORN y SNYDER (1971) a través del estudio, por análisis cristalográfico con rayos X, de la estructura molecular de la clorpromacina y la dopamina (ver fig. 1) que sugiere existe un posible mecanismo molecular, a través del cual las fenotiacinas bloquean los receptores de la dopamina, dada la similitud entre la conformación de la dopamina con parte de la estructura de la clorpromacina. Si eso fuera así, la capacidad de las drogas neurolepticas para remedar y asumir la conformación estructural de la dopamina estaría en relación con su actividad antipsicótica. Por ejemplo, el tipo de sustitución en la posición 2 del anillo a en las fenotiacinas es crucial para su capacidad



antipsicótica por lo mismo que aquellas que carecieran de este anillo perderían su capacidad antipsicótica. En la fig. 2 puede verse la estructura de otros tipos de neurolepticos y sus similitudes.

Como indicábamos arriba al mencionar a POPPER el panorama no solo no se reduce sino que se ensancha enormemente en todas las direcciones de la investigación, confluyendo, al final, en la vía final común de la asistencia al enfermo psíquico.

Fig. 1

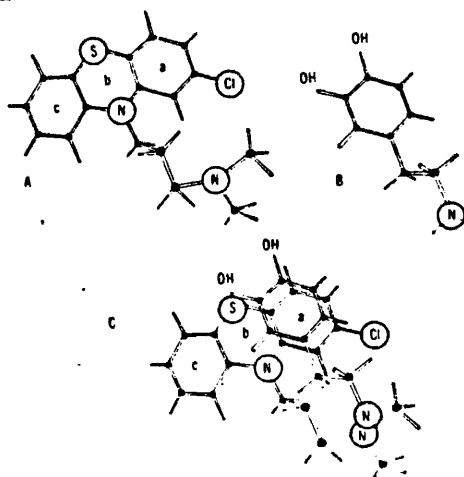
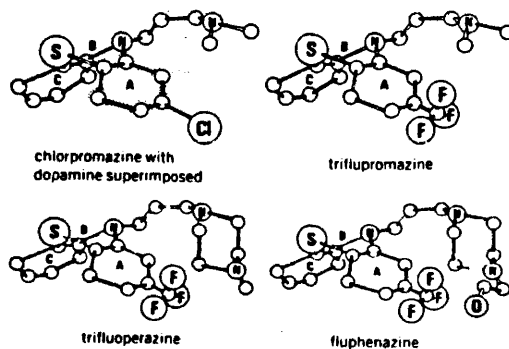


Fig. 2



La tercera cuestión, acerca de si la dopamina estaba involucrada en la patogénesis de la esquizofrenia, o no tiene conexión específica con tal enfermedad, sólo puede ser abordada con metodologías indirectas. Dos son los tipos de estudios llevados a cabo: estudios postmortem, del enzima dopamina-beta-hidroxilasa en cerebros de pacientes afectos de esquizofrenia y valoración indirecta de la -

actividad dopaminérgica a través del estudio sérico de la hormona prolactina.

WISE y STEIN (1973) realizaron un estudio en 18 cerebros de esquizofrénicos del enzima dopamina-beta-hidroxilasa --que interviene en el paso de dopamina a noradrenalina--, encontrando una reducción significativa de su actividad. Esta reducción afectaba a todas las regiones cerebrales examinadas, siendo más ostensible en hipocampo y diencéfalo que en puente y médula. El trabajo de estos autores a pesar de ser impecable en cuanto a realización técnica carecería de lo que BANNISTER (1968), magistralmente, llamó "los requisitos lógicos para investigar en la esquizofrenia": definición clara del proceso psicopatológico; marco teórico apropiado; establecimiento de un vínculo jerárquico adecuado entre las definiciones operativas y las conceptuales, de forma que puede legitimarse la tarea de investigación y, por último, estudios prolongados y catamnésicos, tanto clínicos como bioquímicos, opuestos a los "guerrilla raids on the problem". Esta filosofía es análoga a la que seguimos en nuestro Departamento, donde la investigación es un epifenómeno de un trabajo clínico y asistencial.

Así WISE y STEIN utilizaban un término "esquizofrenia" sui géneris mezcla de definiciones de BLEULER --psicopatología clásica-- y de RADO --psicopatología psicodinámica-- acuñando la definición "Schizophrenic disorders may be viewed as so many experiments of Nature, showing what happens to central integration in the person whose pleasure resources are inherently deficient". Establecen, ulteriormente, un isomorfismo poco riguroso entre ese "defecto en la acción organizativa del placer o recompensa de los esquizofrénicos" con la hipótesis de que los "sistemas noradrenérgicos de recompensa --reward-- estarían dañados, en los pacientes esquizofrénicos, por el déficit del enzima citado".

No había de pasar mucho tiempo (1975) en que otro trabajo al parecer concluyente, de WYATT, SCHWARTZ, ERDELYI y BAR CHAS se pronunciara, tras investigar el mismo enzima en un grupo muy homogéneo de enfermos esquizofrénicos, en contra de WISE y STEIN. El resultado del trabajo de los autores mencionados en primer lugar, concluye con que no hay diferencias estadísticas significativas de la actividad enzimática entre el grupo de pacientes y el grupo control y que si esa actividad estuviese reducida en determinados pacientes se debería a la acción de las fenotiacinas.

La segunda vía indirecta de investigación decíamos que - surgía del estudio de las tasas séricas de prolactina. La "ventana psiconeuroendocrinológica" se nos revela como un punto de partida idóneo, incruento y pluridisciplinario de investigación en psiquiatría. A través de ella podemos evaluar la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia.

Sabemos --en el cap. 42 se explicará con detalle-- que el control hipotalámico de la secreción de prolactina es predominantemente de tipo inhibitorio. El PIF (prolactin inhibiting factor) es el neurotransmisor dopamina. En razón a esta dopamino-dependencia esta unidad funcional ha sido catalogada como sistema tubero-infundibular dopaminérgico: TIDA (tubero-infundibular-dopaminergic-system) como veremos al hablar de la cartografía de la dopamina.

El estudio de la prolactina es, pues, inseparable de la respuesta que a las dos últimas cuestiones que planteábamos podemos dar. Si el estudio de los niveles basales, como índice de presunta hiperactividad dopaminérgica, es fundamental, no lo es menos el estudio longitudinal de la curva de prolactina, en los días de tratamiento con neurolepticos respecto a la cuestión planteada de si la acción antipsicótica está o no en relación al bloque dopaminérgico.

Como el estudio de los niveles séricos de prolactina constituye un buen índice de la actividad dopaminérgica del sistema túbero-infundibular, MELTZER (1974) ha verificado estos niveles basales en esquizofrénicos sin tratamiento y los encuentra dentro de los límites de la normalidad. Dado que el stress aumenta estos niveles este hallazgo resultó sorprendente e indujo a este autor a pensar que la actividad dopaminérgica, que estaría anormalmente aumentada en estos pacientes, podría inhibir el efecto stress sobre la prolactina.

El uso continuado de neurolépticos, bloqueadores dopaminérgicos y por lo tanto elevadores de los niveles de prolactina, constituye la base de los estudios --en perfil diacrónico-- de las curvas de prolactina. Ya a los 15 minutos que siguen a la inyección intramuscular de clorpromacina (GOODE, MORETTI) se elevan los niveles de prolactina sérica; si persiste la dosificación neuroléptica (KLAIN, DAVIS, 1975) no se desarrolla tolerancia --no hay disminución de los niveles de hormona-- a estos fármacos. Lo contrario sucede con la interacción de estas drogas con los receptores dopaminérgicos del estriado, donde se produce tolerancia que se traduce en que la capacidad de estas drogas para producir efectos extrapiramidales disminuye tras varios meses de uso continuado. Como no se suele desarrollar tolerancia a los efectos clínicos antipsicóticos de los neurolépticos, podemos colegir que los receptores dopaminérgicos del TIDA son más similares --en efectos-- a los del hipotético "sistema terapéutico", que juegan un papel importante en la producción de esos efectos, que los del estriado.

MELTZER y FANG (1976) encuentran una correlación positiva entre mejoría psicótica y elevación de los niveles de prolactina usando clorpromacina o un fármaco equivalente en una serie de pacientes y KOLAKOWSKA (1975) cree hay una relación directa entre niveles de prolactina, tras el tratamiento, y la respuesta clínica. Este mismo autor

propone, por ser más fiable, la determinación intermitente de prolactina, en vez de la de neurolépticos en sangre, para establecer paralelismos con la evolución clínica.

Vista la situación actual de nuestros conocimientos, pasamos a proponer los objetivos de nuestro estudio.

## 1<sub>2</sub>. - Objetivos de nuestro estudio

1. - Evaluación de los niveles basales de prolactina, antes del tratamiento neuroléptico, de un grupo de enfermos con esquizofrenia, en el momento de brote agudo, en comparación con otro grupo de enfermos con esquizofrenia crónica --estado residual-- y un grupo control de sujetos sanos.

Trataremos, así, de verificar si existe, o no, un estado de hiperfuncionalidad dopaminérgica con repercusión en un aumento de la actividad del PIF (prolactin inhibiting factor) y consecuentemente en una reducción de los niveles de prolactina basal.

2. - Estudiar la respuesta de la prolactina a la administración del neuroléptico clorpromazina en los tres grupos. La clorpromazina es, en teoría, un bloqueador dopaminérgico con acción central e hipotalámica. Su acción sobre la secreción de prolactina servirá como cuantificador del índice de bloqueo alcanzado, además de - como test de estimulación de dicha hormona.

La comparación de este bloqueo, en los tres grupos, servirá para evaluar posibles diferencias respecto de la acción neuroléptica en los sujetos estudiados. La administración de dosis similares de neurolépticos a ambos subgrupos de pacientes esquizofrénicos, proporciona la ventaja adicional de valorar si, el psicofármaco tiene acción en algún nivel de la cadena patogenética de esta enfermedad.

3. - Valoración de la estimulación de la secreción de prolactina, con TRH, en los tres grupos. Este test, estandarizado ya en la clínica endocrinológica, consiste en la estimulación fisiológica de la prolactina almacenada en las células lactotropas de la hipófisis, ocasionando su liberación.

Podemos valorar, así, la integridad del sistema hipofisario en nuestros pacientes y si se modifica la dinámica, de la secreción de prolactina, realizando el test antes y después del tratamiento con clorpromazina que mantuvo inhibido el PIF una temporada.

4.- Correlacionar --en forma diacrónica-- en el grupo de pacientes, con esquizofrenia en brote agudo, los niveles de prolactina --durante los días de tratamiento, con la evolución de la intensidad de su psicoticismo previa cuantificación, de la conducta psicótica. Podemos así estudiar la existencia, o no, de un paralelismo entre la evolución de la curva de la prolactina y la respuesta clínica; es decir, si el bloqueo dopaminérgico es un requisito o condición sine-qua-non que pone en marcha la estimulación de la prolactina y conduce a la mejoría sintomatológica por actuar sobre los mecanismos patogenéticos --con probable localización mesolímbica y mesocortical-- de la enfermedad esquizofrénica.

## II.- NEUROTRANSMISION NEURONAL

II<sub>1</sub>. - Introducción.

II<sub>2</sub>. - Neurotransmisores. Tipos. Bioquímica.  
Distribución y papel en el SNC.

II<sub>3</sub>. - Dopamina. Farmacología. Dopamina y comportamiento.



## II. - NEUROTRANSMISION NEURONAL

### II<sub>1</sub>. - INTRODUCCION

El contacto interneuronal se realiza a través de la sinapsis. Este término fué introducido por SHERRINGTON en 1897 y procede de la palabra griega synopsis (= cierre).

El mecanismo de propagación del impulso nervioso de una célula a otra ha sido motivo de discusión hasta hace poco. Mientras unos autores pensaban en términos de transmisión eléctrica, otros creían en la transmisión a través de sustancias químicas liberadas en las terminaciones nerviosas.

Esta última idea fué reforzada a últimos de siglo por las observaciones de LEWANDOWSKY y LANGLEY a propósito de la identidad del efecto producido en animales de experimentación tras la inyección de extractos de suprarrenal y la estimulación del simpático.

ELLIOTT, en 1904, sugirió que la estimulación del simpático suponía liberación de una sustancia análoga a la adrenalina que actuaría sobre las células efectoras.

En 1907 DIXON vió la similitud entre los efectos de la muscarina y la estimulación vagal y planteó la hipótesis de que tal tipo de estimulación liberaría una sustancia de acción muscarínica.

LOEWI y NAVRATIL demostrarían, en la década de los 20, que esa sustancia era la acetilcolina.

Se acepta hoy que la transmisión de la mayoría de las sinapsis del sistema nervioso está mediatizada por la intervención de agentes químicos. Estos neurotransmisores o, como quiere LABORIT (1973), neuromodeladores son liberados --tras el paso del potencial de acción a través del axón-- en el espacio intersináptico e interactúan con los receptores postsinápticos, incrementando su permeabilidad a los iones y transmitiendo un nuevo potencial de acción,

Para que una determinada sustancia sea considerada como neurotransmisor debe reunir una serie de propiedades que veremos más adelante.

La sinapsis resulta ser la unión especializada entre dos neuronas. Lo más frecuente es que tenga lugar entre un axón y una dendrita o el soma celular, pero también existe sinapsis dendro-dendrítica y somato-somática.

Hay dos tipos principales de sinapsis: químicas y eléctricas. Pueden distinguirse electrofisiológicamente por la presencia o ausencia, respectivamente, de un tiempo significativo de retraso (synaptic delay), cuando un impulso es transmitido a lo largo de la unión. Morfológicamente, existe un espacio de 100-200 Å --synaptic cleft-- entre las membranas del plasma neuronal en las químicas, mientras que en las sinapsis eléctricas puede haber una pequeña separación 20 Å (gap junctions) o estar fusionadas las membranas (tight junctions), además no son afectadas por drogas que afectan a las químicas, no requieren calcio en su actividad y pueden conducir impulsos en ambas direcciones.

Las sinapsis eléctricas han sido observadas sobre todo en invertebrados pero también, recientemente, en el SNC de los mamíferos.

Debemos centrarnos sobre todo en las sinapsis químicas y en la neurotransmisión química.

Al microscopio electrónico se distinguen por un engrosamiento (botón sináptico) de ambas membranas neuronales sobre su área de contacto. En muchas es asimétrico, la membrana presináptica es más delgada que la postsináptica en 100 Å.

La región presináptica se caracteriza por la presencia de vesículas, la mayoría de las cuales contienen neurotransmisores al-

macenados. En la región postsináptica no existen vesículas sinápticas sino ribosomas.

En síntesis, el mecanismo de neurotransmisión consiste en lo siguiente:

Un impulso eléctrico atraviesa el axón en dirección a la región presináptica depolarizando la membrana terminal. La depolarización conlleva la liberación en la hendidura sináptica de moléculas del neurotransmisor que se difunde e interactúa con los receptores específicos de la membrana postsináptica.

Esto genera un potencial postsináptico (PSP) sobre la hendidura o soma de la neurona correspondiente, potencial que puede ser excitador (EPSP) --que da lugar a la depolarización-- o inhibidor (IPSP) --que produce hiperpolarización--, lo que depende de la clase de sinapsis y que generalmente es una de las características de cada neurotransmisor. En la hendidura sináptica el neurotransmisor es inactivado bien por enzimas que lo catabolizan o bien por recaptación presináptica.

Analizando detenidamente el proceso de la transmisión química podemos ver que pasa por una serie de fases: síntesis del transmisor, almacenamiento, liberación, reacción con el receptor y realización de las acciones del transmisor. Estos pasos han sido estudiados con detenimiento y se han descubierto fármacos que favorecen o bloquean pasos específicos como veremos.

El primer paso de la transmisión química es la síntesis de moléculas de transmisor en las terminaciones neuronales. Por regla general cada neurona posee únicamente la maquinaria bioquímica que necesita para sintetizar un solo transmisor que es liberado en todos sus terminales axónicos. Las moléculas del transmisor no son fabricadas enteramente de novo sino que derivan de una molécula precursora.

ra, habitualmente un aminoácido, modificado por una serie de reacciones enzimáticas. Esta síntesis puede requerir una sola etapa catalizada por un enzima (ej. la acetilcolina) o hasta tres etapas (ej. la noradrenalina).

El almacenamiento de las moléculas del transmisor se realiza en el terminal axónico en las vesículas sinápticas, donde están protegidos de los enzimas ahí situados.

La llegada de un impulso nervioso al terminal axónico provoca la descarga de un gran número de moléculas de neurotransmisor que se difunden en la hendidura sináptica. Este mecanismo es discutido: algunos autores piensan que las vesículas sinápticas se funden directamente con la membrana presináptica y descargan su contenido en el espacio sináptico; otros suponen que las moléculas del neurotransmisor se liberan a través de una serie de canales especiales. Comoquiera que sea, lo cierto es que el impulso nervioso es la causa de la liberación al aumentar la permeabilidad del botón terminal a los iones de calcio, los cuales se precipitan al interior del terminal y activan los mecanismos de liberación.

Las moléculas de transmisor liberadas cruzan el espacio sináptico y actúan sobre los receptores específicos de la membrana postsináptica. Estos receptores están constituidos por moléculas de proteína de gran tamaño, incrustadas en la membrana neuronal. Existe una región en la superficie de la proteína receptora confeccionada de modo que corresponde exactamente con la forma y configuración de la molécula del transmisor para encajar estructuralmente. Esta interacción transmisor-receptor altera la forma tridimensional de la proteína receptora, iniciando una secuencia de acontecimientos gracias a que el receptor transforma el mensaje codificado por la estructura molecular del transmisor en una respuesta fisiológica específica.

Muchos de los receptores de los neurotransmisores tienen

dos componentes funcionales; un lugar de unión para la molécula transmisora y un poro que atraviesa la membrana y presenta permeabilidad selectiva para algunos iones. La unión del transmisor al receptor cambia la forma de este; el poro se abre y los iones situados fuera y dentro de la célula se difunden haciendo disminuir sus gradientes de concentración, siendo el resultado una excitación o una inhibición de la frecuencia de emisión de impulsos de la neurona. La característica - excitadora o inhibidora del potencial eléctrico generado por un neurotransmisor depende de los iones específicos que se mueven y de la - dirección de su movimiento. La acetilcolina es excitadora en la sinapsis entre un nervio y un músculo porque provoca la entrada en la célula de iones sodio cargado positivamente, despolarizando así el potencial de reposo negativo. Por otra parte, el GABA tiene un receptor cuyo poro presenta permeabilidad selectiva a los iones cloruro - cargados negativamente. Cuando estos iones fluyen a través de los - poros abiertos entrando en la célula diana, incrementan el potencial existente de un lado a otro de la membrana e inactivan temporalmente la célula.

Otros neurotransmisores como la dopamina y la noradrenalina, operan de forma más elaborada. SUTHERLAND y cols. (1972) han demostrado como actúan sobre la concentración de una sustancia que trabaja como "segundo mensajero" en las células diana. A continuación el "segundo mensajero" produce los efectos eléctricos o bioquímicos del neurotransmisor --que sería el primer mensajero-- . En un descubrimiento que le haría acreedor del Premio Nobel de 1971, SUTHERLAND identificó a la sustancia de "segundo mensajero" como la pequeña molécula monofosfato de adenosina cíclico, o AMP cíclico.

Siguiendo a SUTHERLAND, la proteína receptora está acoplada, dentro de la membrana de la célula diana, al enzima adenilciclase que cataliza la conversión del adenosintrifosfato (ATP), molécula portadora de energía celular, en AMP cíclico. La adenilciclase suele es-

tar inactiva pero, cuando el neurotransmisor se une al receptor post-sináptico, el enzima se pone en marcha automáticamente y empieza una rápida conversión de ATP en AMP cíclico en el interior de la célula. Seguidamente el AMP cíclico actúa sobre la maquinaria bioquímica de la célula iniciando la respuesta fisiológica característica del transmisor (fig. 1).

GREENGARD (1976) ha propuesto una hipótesis según la cual el AMP cíclico activaría unos enzimas específicos en la célula diana denominados *proteínquinasas*; estos enzimas actuarían catalizando la incorporación de grupos fosfato en unas proteínas especiales de la membrana neuronal, alterando así la permeabilidad de la membrana a los iones y cambiando el grado de excitabilidad de la célula. Debido a que el sistema del segundo mensajero funciona de un modo relativamente lento, parece ser adecuado para explicar acciones de larga duración de los neurotransmisores cerebrales: cambios lentos en el potencial de membrana, formación de recuerdos a largo plazo, etc. Una vez transmitido su mensaje, el AMP cíclico se inactiva en el interior de la célula por medio del enzima *fosfodiesterasa*. Resumiendo, podríamos decir que hay dos tipos básicos de receptores: los de acción rápida, que participan en la transmisión de información controlando el estado de permeabilidad de un poro iónico, y los receptores de acción más duradera, que inducen la formación de una sustancia "segundo mensajero" que, a su vez, provoca los efectos del transmisor en el interior de la neurona.

Una vez unida a su receptor, la molécula de neurotransmisor debe ser inactivada, para que no actúe un tiempo excesivo y no pierda la precisión en el control de la transmisión. Las fibras nerviosas sólo pueden conducir centenares de impulsos por segundo cuando la membrana postsináptica recupera su potencial de reposo en una fracción de milisegundo. Algunos neurotransmisores son inactivados por enzimas sitos en el espacio intersináptico (por ej. la acetil colina); otros, como

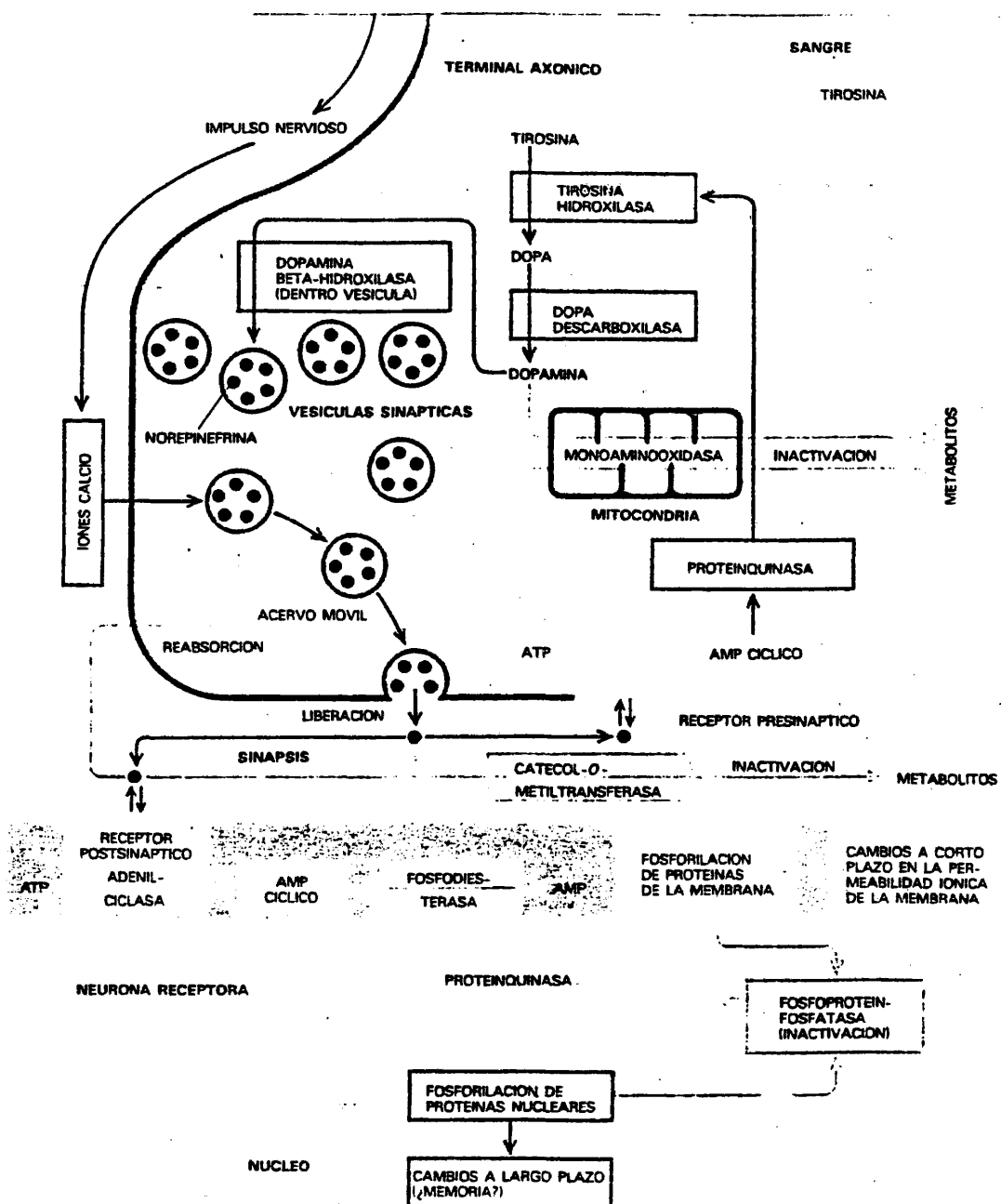


Fig. 1.- Mapa de una sinapsis y su funcionamiento en el SNC (tomado de IVERSEN), --neurotransmisor final: noradrenalina--.

la noradrenalina, son bombeados de nuevo hacia el interior del terminal axónico donde sus moléculas son destruidas enzimáticamente o recicladas dentro de las vesículas sinápticas. El caso, para nuestro trabajo más importante, de la dopamina lo estudiaremos en un próximo apartado.



## II<sub>2</sub>. - NEUROTRANSMISORES. TIPOS, BIOQUIMICA, DISTRIBUCION Y PAPEL EN EL S.N.C.

Los criterios para establecer que una sustancia química es un neurotransmisor en una sinapsis son;

1. - Debe estar presente en la célula presináptica.
2. - El mecanismo de síntesis o asimilación debe existir en la célula presináptica.
3. - Debe ser liberado, en el líquido extracelular, por la estimulación presináptica, sin activación de las células adyacentes.
4. - El mecanismo de inactivación de un neurotransmisor debe estar presente en la sinapsis.
5. - El efecto postsináptico de la administración exógena del neurotransmisor debe ser idéntico a la estimulación presináptica.
6. - El efecto de drogas sobre la transmisión sináptica debería ser el mismo para la estimulación eléctrica que lo es tras la aplicación de neurotransmisor exógeno.

Los neurotransmisores más importantes presentes en el SNC son: acetilcolina, catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), serotonina, ácido glutamínico, GABA, histamina, etc.

Para el planteamiento de nuestra tesis estudiaremos brevemente las catecolaminas en general, deteniéndonos, por su interés, en la dopamina.

### Monoaminas: A/. Estructura química

a) Catecolaminas: El término catecolaminas hace referencia a los compuestos que contienen un núcleo catecol (anillo de benceno) con dos radicales OH y un grupo amino. El grupo hidroxilado hace a estos compuestos más solubles en agua que en lípidos y en consecuencia no atraviesan fácilmente la estructura lípida de la barrera hemato encefálica desde el plasma al cerebro. Esto hace difícil la investigación de -

la acción directa de estos agentes sobre el SNC y el estudio de su metabolismo cerebral.

b) La serotonina pertenece a la clase de las indolaminas, por llevar el núcleo indólico en su estructura química.

#### B/. Distribución

Los somas neuronales de neurona dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica están localizados en el segmento del cerebro medio, puente y médula oblongata con excepción de ciertas neuronas catecolaminérgicas que están en el hipotálamo. Los sistemas terminales presentes en otras áreas cerebrales (sistema límbico, cerebelo y médula espinal) proceden de largos axones, algunos de ellos con colaterales a otras áreas.

Los tipos siguientes de tractos han sido descritos:

#### A) Noradrenérgicos y serotoninérgicos:

a1) Vía descendente, con decusación parcial de neuronas bulbo-espinales con origen en la región caudal de la médula oblongata. Inervan la zona gris de la médula espinal. Terminales serotoninérgicos están concentrados en la región lumbar y sacra de la médula espinal.

a 2) Vía ascendente de neuronas que terminan en el telencéfalo y el diencefalo. El tracto noradrenérgico ha sido dividido en dos:

- Tracto ventral con origen en médula y puente, caudal al locus coeruleus. Ascenden en el medial forebrain bundle (MFB) para inervar el diencefalo.

- Tracto dorsal de células que parten del locus coeruleus. Fibras ascendentes inervan núcleo talámico, cortex cerebral, hipocampo e hipotálamo. Además una vía descendente que inerva ganglios basales, así como una vía lateral que inerva cerebelo parten también del

locus coeruleus. De este grupo pequeño parten fibras noradrenérgicas que terminan en prácticamente todas las áreas del cerebro.

Vías serotoninérgicas ascendentes parten del núcleo del rafe, recorren la porción ventral del MFB y terminan en el tálamo, sistema límbico e hipotálamo.

#### B) Tractos dopaminérgicos:

La dopamina no está presente de forma uniforme en el cerebro sino que se localiza en una serie de vías que aún están siendo identificadas en los cerebros de los animales de laboratorio y en necropsias de pacientes. Los estudios de histofluorescencia y bioquímica han revelado, al menos, seis tractos dopaminérgicos:

- 1.- Fibras dopaminérgicas de la retina.
- 2.- Tracto incerto-hipotalámico.
- 3.- " nigro-estriado.
- 4.- " túbero-infundibular
- 5.- " meso-límbico.
- 6.- Neuronas mesocorticales.

##### 1.- Fibras dopaminérgicas de la retina:

El método de fluorescencia de FALCK ha demostrado un pequeño número de neuronas que contienen dopamina, cuyos somas neuronales se encuentran, en su mayoría, entre las células amacrinas. Estas neuronas parecen enviar ramificaciones a la capa de células plexiformes, pero las conexiones sinápticas realizadas por esas neuronas así como su función no son aún conocidas.

##### 2.- Tracto incerto-hipotalámico:

BJORKLUND, LINDVALL y NOBIN (1975) han descubierto, por fluorescencia histoquímica, un sistema con finas y delicadas varicosidades en la zona incerta, hipotálamo y región caudal del septum. Es básicamente un conjunto de pequeñas conexiones intradiencefálicas. A pesar de que su organización anatómica no es cono-

cida con detalle, los autores mencionados sugieren que este sistema tiene una porción rostral y otra caudal. La primera constituye un sistema periventricular y preóptico, las ramas neuronales se localizan en los núcleos lateral y periventricular y dan origen a fibras periventriculares, preópticas, septales y al hipotálamo anterior. La porción caudal se cree nace de cuerpos neuronales sitos en el hipotálamo posterior y zona incerta y se proyectan difusamente al hipotálamo anterior y posterior y la zona incerta.

La localización de este sistema sugiere la participación en la regulación neuroendocrina.

### 3.- Tracto nigro estriado:

El mayor y más estudiado de los tractos dopaminérgicos es el del sistema nigro estriado. Los somas neuronales están situados en la parte compacta de la sustancia nigra, de ahí parte una larga vía ascendente que a través del hipotálamo lateral llega a núcleo caudado y putamen. Las neuronas del neostriado sobre las que terminan las dopaminérgicas del nigro estriado contienen receptores para la dopamina y entre ellas hay interneuronas que emplean acetilcolina como neurotransmisor.

La función más importante de este tracto es regular el sistema extrapiramidal en su control de ciertos movimientos motores. La estimulación de la liberación de dopamina de esas neuronas por anfetaminas y el efecto directo de la apomorfina sobre los receptores dopaminérgicos del estriado se creen están en la base de la conducta motora estereotipada que se desarrolla en los animales a los que se les proporcionan esas drogas. La causa de la enfermedad de PARKINSON se supone radica en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el neostriado se piensa es la causa de los efectos extrapiramidales colaterales o parkinsonizantes de los neurofármacos.

Si bien el estriado no está comprometido en la fisiopatología de la esquizofrenia, algunos autores (KLAWANS, GOETZ y -- WESTHEIMER, 1972) han propuesto esta región junto con la mesolímbica como el lugar de acción antipsicótica de los fármacos neurolépticos. CROW y GILLBE (1974) sugieren que las neuronas dopaminérgicas del sistema nigro estriado y mesolímbico forman un continuum y funcionan como una unidad cuyo propósito es promover comportamientos de orientación al estímulo. ANTELMAN y SZECHTMAN (1975) encuentran que el sistema dopaminérgico del nigro estriado - puede jugar un papel importante en la regulación de la respuesta del organismo a una gran variedad de estímulos ambientales.

#### 4.- Tracto túbero-infundibular:

Está formado por neuronas dopaminérgicas que tienen sus somas en el núcleo arcuato del hipotálamo y sus terminales axónicos en la porción externa de la eminencia media. Sus caracteres morfológicos recuerdan los de las neuronas neurosecretoras (FUXE y HOLXFELD, 1969). La función, parece ser, es la de producir un efecto tónico inhibitor sobre la secreción de prolactina desde el lóbulo posterior de la hipófisis.

#### 5.- Tracto mesolímbico:

Las neuronas de este tracto están situadas tras el núcleo interpeduncular en el área ventral segmental y proyectan sus axones a la cabeza del núcleo acubens, estría terminalis y la porción profunda del tubérculo olfatorio (UNGERSTEDT, 1971). Las tres estructuras citadas son elementos importantes del sistema límbico. Terminaciones dopaminérgicas se han descrito en el tubérculo olfatorio, núcleo amigdalino y la porción dorsolateral del núcleo intersticial de la estría terminalis. Estas regiones están interconexionadas con otras del sistema límbico (hipocampo, amígdala, septum), lóbulo frontal y otras áreas corticales.

Las funciones del sistema límbico no están aún perfectamente dilucidadas. Los estudios tras lesión y estimulación eléctrica en animales y en pacientes tras ablación o estimulación parcial ponen de relieve la mediación del sistema límbico en las funciones del sistema nervioso autónomo, neuroendocrino, memoria, aprendizaje, afectividad, comportamiento (ISAACSON, 1974; PINCUS y TUCKER, 1974). Trabajos recientes sugieren que el tracto dopaminérgico mesolímbico tiene importancia en el control del comportamiento motor estereotipado que se desarrolla en ratas tras administrarles apomorfina o anfetaminas.

El tracto mesolímbico parece jugar un papel importante como "sitio" dopaminérgico de las psicosis por anfetaminas (SNYDER, 1972). Otros autores (STEVENS, 1973; TORREY y PETERSON, 1974) han sugerido que el sistema dopaminérgico mesolímbico puede estar envuelto en la fisiopatología de la esquizofrenia. Lesiones del sistema límbico en animales producen incapacidad para seleccionar múltiples estímulos y trastornos del comportamiento y afectividad, lo que, salvando las distancias, acontece también en algunos tipos de esquizofrenia. HOROWITZ y ADAMS (1970) refieren la producción de alucinaciones y trastornos del pensamiento tras la estimulación de la porción dorsal del hipocampo. TORREY y PETERSON (1974) relatan la producción de reacciones paranoides, despersonalización, distorsión perceptiva, catatonía y trastornos de la afectividad tras la estimulación o ablación del sistema límbico en pacientes. En su estudio clásico de 1967, MALAMUD encuentra que en 18 pacientes con tumores cerebrales, que afectan estructuras del sistema límbico todos fueron tratados como pacientes psiquiátricos y 10 de ellos se pensó tenían una esquizofrenia (en una revisión similar, nosotros, VAZQUEZ y FUENTENEYRO, 1979, no hemos hallado esta similitud). Por otra parte es muy conocido el papel tan importante que los trastornos del comportamiento tienen en el diagnóstico y depista-

je de las formas subagudas de encefalitis viral, sobre todo cuando la infección afecta el lóbulo temporal (GLASER y PINCUS, 1969; HIMMELHOCH y cols., 1970).

Otros hallazgos clínicos que relacionan la esquizofrenia - con la patología del sistema límbico es la relación entre la epilepsia temporal --psicomotora-- y esta psicosis endógena y que mantienen síntomas comunes: episodios de despersonalización, trastorno formal del pensamiento, alteraciones del humor básico, alucinaciones, etc. GIBBS por su parte encuentra que los trastornos psiquiátricos son tres veces más frecuentes en pacientes con foco temporal anterior - que los que lo tienen en otro lóbulo o estructura cerebral.

#### 6. - Sistema dopaminérgico mesocortical:

La presencia de fibras corticales dopaminérgicas fué demostrada, en principio, por THIERRY en 1973. Después de la destrucción de las vías ascendentes noradrenérgicas observó la presencia de dopamina y una síntesis mantenida de este neurotransmisor - en los sinaptosomas del cortex de la rata, mientras que la síntesis de noradrenalina estaba totalmente abolida.

En 1974 HOKFELT describió la distribución histoquímica de los terminales dopaminérgicos en el cortex límbico de la rata. Los - pléxos terminales se localizaban en el girus cinguli, cortex eutorri- nal, hipocampo, amígdala y cortex prepiriforme. Según FUXE y co- laboradores (1974) los somas de estas terminaciones estarían locali- zados en las áreas A9 y A10.

MELTZER (1976) vincula los trastornos formales del pen- samiento y de los procesos simbólicos que acontecen en los pacientes esquizofrénicos a la disfunción de esas neuronas dopaminérgicas - con terminales corticales.

Algunos autores han tratado de estudiar si existe alguna -

alteración, especialmente una hiperfunción, de los tractos mesolímbico y mesocortical en enfermos esquizofrénicos. Los estudios de histofluorescencia postmortem llevados a cabo por OLSON, NYSTROM y SEIGRER (1973) son un precedente. Las dificultades para este tipo de estudios son, sin embargo, evidentes: necesidad de técnicas específicas para el estudio de neuronas dopaminérgicas, existencia de cerebros de esquizofrénicos relativamente jóvenes, bien diagnosticados, sin patología intercurrente y sin haber recibido gran número de drogas.



### II<sub>3</sub>. - DOPAMINA

#### I. - Farmacología de la Dopamina

A) Síntesis: La síntesis de la dopamina parte del aminoácido tirosina, que puede ser activamente transportada dentro de las neuronas dopaminérgicas y allí es hidroxilada para formar L-Dopa, por el enzima tirosina hidroxilasa. Esta hidroxilación constituye la regulación clave de la síntesis de dopamina y a partir de ahí la neurona controla la síntesis de su neurotransmisor para responder a las alteraciones que pueden producirse en su almacenamiento, liberación, metabolismo y en la respuesta a ciertas drogas. Algunos aminoácidos análogos a la tirosina como la alfa metil paratirosina (AMPT) inhiben la tirosina hidroxilasa provocando la deplección de las catecolaminas dopamina y noradrenalina.

La hidroxilación de la tirosina es seguida por una rápida decarboxilación de la L-Dopa por la dopa decarboxilasa para formar dopamina. Este enzima está presente en abundancia y puede ser inhibido por drogas tales como la WSO-1015, MK-486 y RO4-4602 sin afectar los niveles de catecolaminas cerebrales (CARLSSON et al., 1972). Por otra parte elevaciones marcadas de la dopamina cerebral y pequeños aumentos de la noradrenalina pueden ocurrir después de la administración periférica de la L-Dopa que cruza la barrera hemato-encefálica y es rápidamente decarboxilada en dopamina (CHALMERS y BALDESSARINI, 1971).

En las neuronas que emplean la noradrenalina como neurotransmisor la secuencia anterior es seguida por la hidroxilación de la dopamina en el carbono beta por la dopamina-beta-hidroxilasa (DBH) para formar noradrenalina. Esta síntesis puede ser bloqueada por determinadas drogas como el ácido fusárico y el disulfirán, que inhiben la DBH.

Uno de los datos más importantes en lo que respecta al entendimiento de la regulación de la síntesis de dopamina es que la neurona dopaminérgica funciona como una unidad dinámica (fig. 1), ajustando continuamente su funcionamiento para realizarlo de forma sincronizada y homeostática. El nivel estable de la dopamina producida es pues un buen índice del funcionamiento neuronal, pues el "steady-state" de dopamina cambiará solo cuando la neurona no pueda compensar las influencias que se ejercen sobre ella. Además de este sistema de feedback a través de la dopamina hay, posiblemente, otras dos formas de regulación en feedback : a) Feedback en bucle corto a través de los receptores dopaminérgicos presinápticos. AGHAJAMIAN y BUNNEY (1974) piensan que las neuronas dopaminérgicas son también dopaminoseptivas en tanto contienen receptores presinápticos que pueden percibir la cantidad de dopamina liberada. Cuando detectan una falta de dopamina en la hendidura intersináptica aumentan los niveles intracelulares de dopamina. Probablemente porque la tirosin-hidroxilasa está en una forma cinética, no inhibida por altas concentraciones de dopamina (por ej. la tiroxin-hidroxilasa B.). Estos receptores presinápticos pueden así regular las formas cinéticas de tiroxin-hidroxilasa alterando la permeabilidad de la membrana presináptica al calcio (ROTH, 1974).

Una característica interesante de los receptores dopaminérgicos presinápticos es que cuando se aplica directamente apomorfina (agonista de la dopamina) por microiontoforesis a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra de la rata, tiene un efecto inhibitorio de su actividad bioeléctrica (BUNNEY, 1975). Este hallazgo es congruente con el de KEHR (1972) que señala que la apomorfina no requiere un sistema nigro estriado intacto para inhibir la síntesis de dopamina. Ambos efectos están, probablemente, mediatizados por la acción de la apomorfina sobre los receptores presinápticos dopaminérgicos.

b) Mecanismo feedback en bucle largo: funciona cuando el receptor dopaminérgico postsináptico detecta la presencia de dopamina liberada en la hendidura intersináptica y envía esta información a la neurona presináptica (CARLSSON, 1971). Esta información está vehiculada por un sistema multisináptico que emplea GABA (ácido gamma amino butírico) y/o acetilcolina como neurotransmisores. De esta forma, si los receptores dopaminérgicos postsinápticos están bloqueados por ciertas drogas se transmite una señal a la neurona presináptica que envía más dopamina, intentando desbloquear la transmisión. Además estos receptores postsinápticos parecen adaptar la sensibilidad de su respuesta a la cantidad de dopamina disponible: ante un exceso de dopamina, se tornan hiposensibles ante este neurotransmisor; en su ausencia son, por el contrario, hipersensibles.

B) Almacenamiento de la Dopamina: La dopamina se halla almacenada de forma fisiológicamente inactiva dentro de las vesículas sinápticas. Estas vesículas tienen una doble función: por una parte protegen la dopamina de la desaminación intracelular: por la MAO (mono amino oxidasa), por otra almacenan dopamina extra para su liberación ulterior durante la transmisión nerviosa.

C) Inactivación de la Dopamina: Se realiza mediante dos procesos fundamentales:

- Recaptación neuronal
- Degradación enzimática

. Recaptación neuronal: El mecanismo más importante que concluye con la acción de las catecolaminas, una vez liberadas por las terminaciones nerviosas en el sistema nervioso simpático es su recaptación por esa terminal (reuptake) (IVERSEN, 1967). Un proceso similar se supone ocurre en el SNC en las neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas. Este proceso de recaptación no es

una difusión precisa sino que es un proceso activo que requiere energía para su realización. Se realiza contra un gradiente de concentración, es esteroquímicamente específico y dependiente de la temperatura.

Los antidepresivos tricíclicos y las drogas anticolinérgicas pueden inhibir la recaptación de la dopamina (NOSE y SEGAWA, 1974) lo que conlleva un incremento de la dopamina disponible en el receptor postsináptico (esto se supone es la base de la acción antiparkinsoniana de las drogas anticolinérgicas; idéntico mecanismo lleva a la exacerbación de los síntomas en la esquizofrenia).

. Degradación enzimática: La degradación enzimática de la dopamina se divide en dos vías independientes entre sí: desaminación por la MAO (ROSENGREN, 1960) y O-metilación por la COMT (catecol-orto-metil-transferasa) (AXELROD, ALBERS y CLEMENTE, 1959).

La COMT es un enzima soluble que existe en todo el cerebro, su papel fisiológico no es del todo conocido. Se supone que incrementa la actividad de la tirosina hidroxilasa reduciendo la concentración de catecolaminas. MATTHYSSE y BALDESSARINI (1972) han estudiado la actividad de este enzima en los hematíes de grupos de esquizofrénicos y controles sin encontrar diferencias significativas.

DILL y CAMPBELL (1973) encuentran que la 3-metoxitiramina, producto de la O-metilación de la DA, puede producir efectos sobre los ganglios basales similares a los producidos por los alucinógenos y proponen que la 3-metoxitiramina podría ser una psicotoxina endógena en la esquizofrenia.

La MAO se localiza en el exterior de la membrana mito-

cordial. Su acción es inactivar aminos intracelulares, sin embargo los productos formados no son todos inactivos, sino que tienen actividad biológica (SABELLI, 1969).

El hallazgo de baja actividad de la MAO en plaquetas de algunos esquizofrénicos señalado por algunos autores, llevó a la hipótesis de que una actividad disminuída de la MAO en estos enfermos podría contribuir a un exceso de actividad dopaminérgica en la esquizofrenia. Estudios postmortem en cerebros de esquizofrénicos (SCHWARTZ, 1974) no han corroborado tan déficit.

## 2. - Dopamina y comportamiento

Es difícil establecer vínculos entre los neurotransmisores y su comportamiento específico. Sólo la multiplicidad de estudios interdisciplinarios bioquímicos y farmacológicos podría establecer la participación de un neurotransmisor en un determinado tipo de comportamiento. REIS (1974) supone que es prácticamente imposible establecer un nexo causal entre ambos.

Drogas estimulantes, tales como las anfetaminas, administradas en altas dosis a varias especies animales, inducen un síndrome motor consistente en hiperactividad, seguido de un comportamiento de repetición de movimientos y estereotipias análogo al visto en las sobredosis de anfetaminas en el ser humano. La posibilidad de que esta conducta estereotipada pueda estar mediatizada por la intervención de los receptores dopaminérgicos está basada, en parte, en los hallazgos de que las drogas (anfetaminas, L-Dopa, apomorfina) agonistas de estos receptores inducen o mantienen este tipo de comportamiento; mientras que los productos (fenotiacinas, butirofenonas, etc.) que bloquean los receptores dopaminérgicos reducen las estereotipias producidas por las anfetaminas (RANDRUP y MUNKVARD, 1970). Trabajos de CREESE e IVERSEN (1975) demuestran que los tractos dopaminérgicos nigro estriado y mesolímbico

bico juegan un papel anatómico importante como soporte de los movimientos estereotipados.

CROW y GILLBE (1974) han intentado formular una síntesis conceptual acerca del papel de los mecanismos dopaminérgicos en series de comportamientos. En primer lugar estos mecanismos - facilitan el comportamiento motor; en segundo lugar promueven - comportamientos "apetitivos" del tipo de buscar alimentos, y por - último, intervienen en acciones de tipo autorrecompensa tal como - puede deducirse de los experimentos de auto-estimulación. A continuación estos autores inician una extrapolación de los datos de - experimentación a la psiquiatría con la que no podemos estar de - acuerdo por carecer de las más elementales premisas clínicas. Vistas las funciones de las vías dopaminérgicas intentan reconciliar lo dicho con la hipótesis de la hiperfunción dopaminérgica en la esquizofrenia. Describen esta enfermedad como un síndrome - caracterizado por la falta de actividad y motivación y la anhedonia. Para reconciliar esta descripción con los tres principios antes - mencionados, CROW y GILLBE señalan que la base de la esquizofrenia reside entonces en un incremento de la actividad motora no - adaptativa hacia objetivos y sin motivaciones placenteras. La falta de rigor clínico y metodológico es evidente. La hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia solo debe ser investigada en esquizofrénicos y debe plantearse a través del estudio de la clínica y de los correlatos bioquímicos y neuroendocrinológicos como los planteamos en nuestro trabajo.

**III. - ACCION DE LOS FARMACOS NEUROLEPTICOS SOBRE  
LA NEUROTRANSMISION.**

**III<sub>1</sub>. - Introducción.**

**III<sub>2</sub>. - Neurolépticos y transmisión catecolaminérgica cerebral.**

**1. - Estudios experimentales**

- . Neurolépticos y turnover catecolaminérgico.
- . Bloqueo neuroléptico de los receptores catecolaminérgicos.

**2. - Estudios clínicos**

- . Estudios en L.C.R.
- . Efectos clínicos de los neurolépticos en relación a la reducción de la transmisión catecolaminérgica.

### III<sub>1</sub>. - INTRODUCCION

Una de las piedras angulares de la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia es la creencia de que el efecto antipsicótico de los neurolepticos se debe a la interferencia con la actividad neuronal dopaminérgica. Nuestros conocimientos actuales se deben a los trabajos de investigación básica y clínica que podemos resumir y sistematizar a continuación.

### III<sub>2</sub>. - NEUROLEPTICOS Y TRANSMISION CATECOLAMINERGICA CEREBRAL.

#### 1. - Estudios experimentales

. Neurolepticos y turnover catecolaminérgico. El modo de acción de las drogas neurolepticas está en relación con el incremento del turnover de las catecolaminas. Los síntomas de rigidez e hipokinesia que producen este tipo de drogas es similar a los observados en la enfermedad de PARKINSON, debidos en este caso a un déficit de dopamina en los ganglios basales. Esto hizo sospechar - que, al menos, el metabolismo de la dopamina estaría influenciado por los neurolepticos.

La aplicación de estas drogas a animales de experimentación, provoca un cambio en este metabolismo, que se traduce por - un incremento de los metabolitos de las catecolaminas (CARLSSON y LINDGVIST, 1963; ANDEN, 1970): Tanto la 3-metoxitiramina como la normetanefrina, productos de la degradación metilada de la dopamina y la noradrenalina respectivamente, así como el ácido homovanílico procedente del metabolismo ácido de la dopamina. Por el - contrario, la concentración de 5-HIAA (ácido 5 hidroxí-indoacético) principal producto de la degradación de la 5-hidroxí triptamina - permanece inalterada.

Siendo los neurolepticos un grupo químico tan heterogé-



neo --fenotiacinas (clorpromacina), butirofenonas (haloperidol), difenilbutilpiperidinas (pimocide), etc-- los efectos antes descritos son comunes a todos ellos.

La combinación de un incremento de los productos metabólicos sin cambio en la concentración de las aminas de origen sugiere que la degradación es compensada por un aumento de la síntesis. Esta sospecha está mantenida por dos hechos. En primer lugar en los estudios isotópicos, cuando la tirosina --precursor de las catecolaminas-- es marcada radioactivamente e introducida en los animales de experimentación, su paso a catecolaminas puede seguirse y este paso es incrementado por los neurolépticos. En segundo lugar, con el uso de inhibidores enzimáticos -- puede bloquearse la tirosina-hidroxilasa, enzima que cataliza el primer eslabón en la síntesis de catecolaminas, lo que se traduce en una disminución de la dopamina y noradrenalina cerebrales. La inhibición de la dopamina beta hidroxilasa --enzima que cambia -- la dopamina en noradrenalina-- causa una disminución en este último producto. En ambos casos la tasa de disminución de catecolaminas está incrementada por los neurolépticos. Esto sugiere que estas drogas estimulan la degradación catecolaminérgica.

El hecho de que coexista un aumento del turnover de catecolaminas con una concentración de éstas inalterable, sugiere que haya un aumento de su síntesis. Esto conllevaría una activación del enzima tirosin hidroxilasa. Sin embargo, mientras que in vitro -- los neurolépticos no tienen influencia sobre la tirosin-hidroxilasa (PLETSCHER, 1967) in vivo la activación de este enzima tiene -- un curso indirecto. PLETSCHER, KELLER y BARTHOLINI (1975) sugieren dos posibles hipótesis:

La primera se basa en el hecho de que los neurolepticos pueden reducir la recaptación de catecolaminas desde la hendidura sináptica al interior. Esto podría originar una concentración reducida de catecolaminas citoplasmáticas y un incremento de la concentración de catecolaminas en los receptores postsinápticos y su estimulación.

La segunda hipótesis postula que la acción de los neurolepticos se centra en el bloqueo de los receptores catecolaminérgicos con la consiguiente reducción de la transmisión interneuronal. Por un mecanismo feedback se produciría un aumento de los impulsos en la neurona presináptica con la activación de la tirosinohidroxilasa e incremento de la producción de catecolaminas en un intento de salvar el bloqueo. BUNNEY (1973) ha demostrado que los neurolepticos producen un aumento de actividad en las neuronas dopaminérgicas. Como se dijo en el apartado dedicado al estudio de la dopamina este mecanismo feedback no está del todo establecido. Podría estar localizado en la membrana presináptica o en la postsináptica. En el primer caso existirían receptores dopaminosensitivos en la membrana presináptica que regularían la síntesis a tenor de la tasa de dopamina en la hendidura sináptica. Estos receptores, al igual que los postsinápticos, se bloquean por los neurolepticos, con la producción de la consiguiente señal que informa para un aumento de la síntesis de dopamina.

En el caso del mecanismo de feedback postináptico, algunos autores como ANDEN piensan --como señalábamos anteriormente al hablar del bucle-- en una vía colinérgica. Aunque esto estaría avalado por el hecho de que la atropina antagoniza la concentración de homovanílico provocado por neurolepticos en el estriado, autores como WESTERINK y KORF (1975) no lo han confirmado.

. Bloqueo neuroléptico de los receptores catecolaminérgicos.

De las teorías antes citadas, la del bloqueo de los receptores es la más plausible. Así WOODRUFF (1971) ha demostrado que los receptores periféricos dopaminérgicos pueden ser bloqueados por neurolépticos. COSTA et al. (1974) sugieren además que la estimulación de los receptores postsinápticos produce más una reducción que un incremento de la actividad de la tirosina-hidroxilasa. Además a la luz de la primera hipótesis citada, podría esperarse que los neurolépticos produzcan un incremento de la actividad catecolaminérgica en el cerebro y eso no es así.

Por lo tanto, la última de las hipótesis mencionadas implica que los neurolépticos reducen la actividad catecolaminérgica. Esto es avalado por dos razones:

a) Los neurolépticos antagonizan los efectos de la hiperactividad catecolaminérgica.

Hay varias formas de incrementar la actividad catecolaminérgica en el cerebro. En primer lugar es posible aumentar la concentración de catecolaminas endógenas en la sinapsis con la ayuda de las anfetaminas y de la L-Dopa. Las anfetaminas producen una deplección, en el espacio intersináptico, de cantidad de vesículas que contienen dopamina y noradrenalina junto con una inhibición de su recaptación. Esto se traduce en un aumento de catecolaminas disponibles en los receptores (UNGERSTEDT, 1971). Como respuesta al precursor L-Dopa, la concentración de dopamina aumenta notablemente, mientras que en menor manera lo hace la noradrenalina. Esta predilección por la formación de dopamina se basa probablemente en el hecho de que la enzima dopamina-beta-hidroxilasa está ya saturada en condiciones normales.

En segundo lugar los receptores catecolaminérgicos pueden ser estimulados directamente: los dopaminérgicos con apomorfina (ANDEN, 1967) y los noradrenérgicos con clonidina (ANDEN, 1970), de forma bastante selectiva.

Por último es posible la introducción directa de dopamina o noradrenalina, en el cerebro animal, bien en los ventrículos o localmente (COOLS, 1976).

El resultado de este incremento de la actividad catecolaminérgica cerebral es un aumento de la actividad motora y de movimientos anormales estereotipados. Estos tipos de movimientos son contrarrestados por los neurolépticos, lo que es consistente en el bloqueo del receptor catecolaminérgico en forma competitiva; COOLS (1973) ha demostrado que el efecto de la dopamina aplicada localmente en el núcleo caudado puede contrarrestar el bloqueo ya establecido por ellos.

b) Los neurolépticos inducen síntomas demostrativos de hipoactividad catecolaminérgica: en el hombre y en el animal los neurolépticos inducen síntomas reconocidos como tributarios de una hipoactividad catecolaminérgica. En experimentación animal esta hipoactividad puede obtenerse de varias formas: inhibición de la síntesis de dopamina y noradrenalina --usando un inhibidor de la tirosina-hidroxilasa. Impidiendo el almacenamiento de catecolaminas en las vesículas sinápticas -- a través del uso de reserpina -- con lo que son degradados por los MAO y su concentración decrece.

Algo análogo sucede en los pacientes afectados por la enfermedad de PARKINSON; desde el punto de vista morfológico hay una degeneración de las neuronas de la pars compacta de la sustancia nigra; bioquímicamente hay una disminución de la concentración de dopamina y ácido homovanílico en el cuerpo estriado (HORNYKIEWICZ,

1972) . Como trasunto de ello se da una disminución de la actividad motor a análoga al efecto parkinsonizante de los neurolépticos, lo que corrobora la concepción que existe de los neurolépticos como antagonistas catecolaminérgicos.

IVERSEN (1975) ha postulado una acción más selectiva de los neurolépticos sobre el AMP cíclico. Se sabe que los nucleótidos cíclicos están envueltos en el mecanismo de <sup>la</sup> transmisión del impulso nervioso; así el adenosin monofosfato es sintetizado en la activación de los receptores postsinápticos dopaminérgicos. En el cerebro existen diferencias regionales diversas en la síntesis de adenosin monofosfato dependiendo del lugar donde el neurotransmisor está actuando. La síntesis de adenosin monofosfato en respuesta a la dopamina está marcadamente suprimido por las drogas de acción neuroléptica pero no por aquellos que teniendo una estructura química análoga no tienen esa acción (CLERMENT-CORMIE et al., 1974).

## 2. - Estudios clínicos

. Estudios en L.C.R.: una idea de la situación del metabolismo central de las monoaminas cerebrales puede ser obtenida por la mediación de los productos, resultantes de su metabolismo, en el líquido céfalo raquídeo. En lo que concierne al metabolismo de la 5-HT y de la dopamina el valor informativo de este tipo de determinaciones se acrecienta cuando se realiza con la técnica del probenecid introducida en la clínica por VAN PRAAG (1973). El probenecid impide el transporte de 5-HIAA y de HVA desde el sistema nervioso central al torrente sanguíneo. Esto provoca una acumulación de estos metabolitos a un nivel que, durante un período de tiempo, iguala su nivel de producción (o tasa de degradación de las respectivas aminas precursoras 5HT y dopamina). De esta forma las

tasas de 5HIAA y de HVA que se acumulan en el L.C.R. durante un período de tiempo que sucede a la administración del probenecid da un índice de las cantidades de 5HT y dopamina, respectivamente, que se han metabolizado en el sistema nervioso central durante este período. A pesar de sus limitaciones la técnica del probenecid tiene ventajas sobre los métodos de medición de las concentraciones basales.

En los estudios realizados hasta ahora tras la administración de neurolépticos del tipo de las fenotiacinas y butirofenonas - (HASE et al., 1970; SEDVALL et al., 1974) se ha encontrado que las concentraciones basales de HVA en L.C.R. están aumentadas. Otro tanto ocurre si se emplea el test del probenecid (VAN PRAAG y KORF, 1975). En este caso los niveles metabólicos dependen de la dosis de neuroléptico empleada y son más elevados tras el uso de butirofenonas que de fenotiacinas. Estos hallazgos corroboran la hipótesis de que los neurolépticos citados incrementan el turnover dopaminérgico, tras el bloqueo de los receptores postsinápticos.

La respuesta de la 5-HIAA tras el probenecid no está influenciada por los neurolépticos lo que sugiere que el metabolismo central de la 5HT permanece intacto.

#### . Efectos clínicos de los neurolépticos, en relación con la reducción de la transmisión catecolaminérgica.

##### a) Introducción

Los neurolépticos tienen una acción doble en las psicosis. Un efecto sedativo, no hipnótico en el sentido en el que pueden tenerlo los barbitúricos, y un efecto antipsicótico que es complejo. En algunos casos, el término antipsicótico implica desaferentización emocional; la respuesta afectiva ante las vivencias y seudopercepciones psicóticas --delirio y alucinaciones-- disminuye, aunque los síntomas persistan. En otros, el efecto antipsicótico es más nuclear; los

síntomas psicóticos desaparecen en el curso de días o semanas.

Actualmente no poseemos criterios rigurosos para predecir cuando va a establecerse un efecto de desaferentización emotiva o netamente antipsicótico. A veces la medicación neuroléptica, incluso a grandes dosis, falla. En algunos pacientes hay una mejor respuesta a un tipo de neuroléptico que a otro aunque su cuadro psicopatológico sea similar. Una guía aproximativa en la elección neuroléptica es tener en cuenta la actividad psicomotriz del paciente. En casos de gran actividad se elige un neuroléptico sedativo del tipo, por ejemplo, de una fenotiacina con un grupo dimetilamino en su cadena lateral. Si, por el contrario, aparece en primer plano una fuerte inhibición psicomotora se elige un neuroléptico del tipo de las fenotiacinas con un anillo piperacínico en la cadena lateral.

Además de estos efectos sobre el psiquismo, los neurolépticos tienen una serie de efectos motores colaterales de tipo extrapiramidal. El control de este tipo de efectos, que hasta ahora se venía haciendo con fármacos anticolinérgicos antiparkinsonianos --pensando que no disminuían su efecto terapéutico, está en revisión. SINGH y KAY (1975) han demostrado que la eficacia de la medicación neuroléptica disminuye en respuesta a la benztropina. En nuestro Departamento de Psiquiatría (Prof. Alonso-Fernández) se sigue el criterio de no asociación sistemática de este tipo de medicación.

Otro tipo de efectos motores colaterales que pueden producir es el de síntomas de rigidez e hipoquinesia --sin que exista relación con la estructura química--, y de hiperquinesias y disquinesias que parecen estar más en relación con el uso de derivados del tipo --piperacina y butirofenonas.

Teniendo en cuenta lo anterior vamos a mencionar los estudios hechos hasta el presente --en experimentación animal y en clínica-- en lo que respecta a la relación establecida entre el bloqueo

dopaminérgico y el efecto terapéutico de los neurolépticos y la que existe entre este tipo de bloqueo y los efectos motores colaterales de su acción. Todo ello, como hemos visto en la introducción, es sumamente importante en la práctica diaria de la psiquiatría clínica.

#### b) Datos experimentales

Los resultados obtenidos tras la experimentación animal inducen a creer indirectamente que la eficacia terapéutica de los neurolépticos está en relación con la inhibición de la transmisión: el turnover central de dopamina no está elevado cuando se administran derivados fenotiacínicos sin potencia neuroléptica (MATTHYSSE, 1973); la enzima adenilciclase, del núcleo caudado, es inhibida por fenotiacinas con acción neuroléptica pero no por las que no poseen dicha propiedad (KEBABIAN et al., 1972).

El vínculo entre la capacidad bloqueadora --medida a través de la observación del incremento en la concentración central de HVA, el efecto inhibitor de la activación de la adenilciclase dopamino-sensitiva y el análisis directo del receptor dopaminérgico (SEEMAN et al, 1975)-- y la inducción de catalepsia en el animal de experimentación no está totalmente aclarado. Sabemos que el síndrome de catalepsia es corregido por drogas como las anfetaminas, que facilitan la transmisión dopaminérgica, mientras que la hiperactividad motora que tales drogas producen es contrarrestada por los neurolépticos. Por lo tanto puede sólo inferirse que el efecto sedativo --de la actividad motora está en relación con la acción bloqueadora de la transmisión dopaminérgica.

#### c) Datos clínicos

Hay dos aspectos fundamentales que debemos tener presentes; relación entre el bloqueo dopaminérgico y el efecto terapéutico de los neurolépticos y relación existente entre ese bloqueo y --



los efectos colaterales de estas drogas.

En primer lugar, hay constancia de que neurolepticos tales como la prometacina (Fenergán), un derivado fenotiacínico sin propiedades antipsicóticas, no incrementa la respuesta de HVA en L.C.R. tras el test del probenecid. Al igual que en el animal, el efecto estimulador sobre el turnover dopaminérgico parece ser una propiedad exclusiva de las fenotiacinas con acción antipsicótica. Abundando en lo anterior está el trabajo de VAN PRAAG y KORF (1976) con el análisis de una muestra de 32 pacientes esquizofrénicos tratados con tres tipos de neurolepticos diferentes (clorpromacina, perfenacina y butirofenona) cuyo efecto terapéutico se comparó con el grado de incremento del HVA al probenecid. Se encontró una correlación positiva entre el grado de mejoría en la segunda semana y el aumento porcentual en la respuesta de HVA con relación a los valores preterapéuticos. Esto está en concordancia con el trabajo, antes mencionado de SEDVALL et al. (1974), que encuentran una correlación entre los niveles basales de HVA en el L.C.R. y el valor terapéutico de los neurolepticos. Es decir, el incremento del turnover de la dopamina, reduciendo la transmisión dopaminérgica, está en relación con la eficacia terapéutica de los neurolepticos.

Respecto a la relación entre los efectos motores colaterales de los neurolepticos y el bloqueo dopaminérgico parece posible creer que los síntomas extrapiramidales se deben a la acción de ese bloqueo sobre el sistema dopaminérgico nigro estriado. El hallazgo bioquímico en la enfermedad de PARKINSON es la existencia de un descenso de la concentración de dopamina. HVA y dopa-decarboxilasa en el sistema nigro estriado. OLSON y ROOS ya observaron en 1968 una reducción de la respuesta de HVA, en l.c.r., al probenecid en pacientes con dicha enfermedad. La importancia patogénica de la dopamina en el PARKINSON se pone de relieve en los hechos -

siguientes: eficacia terapéutica de la L-Dopa; los enfermos con hemi-PARKINSON tienen un déficit de dopamina en el estriado contralateral; por último hay una correlación negativa entre la respuesta pre-terapéutica del HVA al probenecid y el efecto terapéutico, tras seis meses de medicación, con L-Dopa.

Sin embargo, como señala VAN PRAAG, la cuestión principal radica en conocer si los síntomas extrapiramidales causados por los neurolépticos están basados sólo en un déficit funcional de dopamina. Se sabe que los neurolépticos provocan no sólo síntomas hipoquinéticos sino que también pueden dar síntomas hiperquinéticos y no hay datos para creer que las hiperquinesias extrapiramidales, de origen no neuroléptico, tienen su base en un déficit central de dopamina. En segundo lugar la L-Dopa no es efectiva en las hiperquinesias extrapiramidales no neurolépticas. Por último, un neuroléptico determinado puede producir síntomas extrapiramidales en algunos enfermos pero no en otros, a pesar de que por el efecto terapéutico observado puede deducirse que alcanzó en el cerebro una concentración óptima.

La respuesta a estas cuestiones podría obtenerse si la administración de L-Dopa fuera efectiva en estos casos. El peligro de que su uso pueda agravar los síntomas psicóticos ha restringido su uso. Existe, no obstante, un trabajo de BRUNO y cols. donde demuestran que la L-Dopa contrarresta los síntomas de rigidez e hipoquinesia neuroléptica.

Otra cuestión importante que debemos de mencionar en este apartado es la de si existe correlación entre el HVA del L.C.R. (como medida del metabolismo central de la dopamina) y el parkinsonismo provocado por los neurolépticos. CHASE y cols. (1970) estudiaron un grupo de pacientes esquizofrénicos crónicos tratados con neurolépticos desde hacía un año por lo menos. Encontraron que la concen-

tracción basal de HVA en L.C.R. en los enfermos sin síntomas extrapiramidales, estaba aumentada. Esta basal era más baja en los que tenían síntomas parkinsonianos y disquinesias. Este autor sugiere - que el HVA disminuye porque los neurolepticos dañaron las neuronas dopaminérgicas.

A pesar de que todo esto no da respuesta a la pregunta de si el turnover elevado de la dopamina (como índice de una transmisión inhibida) está vinculado a la existencia de síntomas de rigidez e hipokinesia, los hechos parecen confirmarlo: en pacientes que desarrollaron estos síntomas, en la segunda semana de tratamiento con neurolepticos de varios tipos, se encontró que la respuesta del HVA - al probenecid era mayor que los que no tenían esa respuesta motora. VAN PRAAG (1976) observó que la respuesta preterapéutica del HVA al probenecid había sido menos marcada en el primer tipo de pacientes. La interpretación que se ha dado a este hecho es que el riesgo de un parkinsonismo neuroleptico aumenta si el turnover preterapéutico de la dopamina es menor, de ahí también las variaciones individuales en la susceptibilidad a los efectos colaterales de estas drogas.

Otro neurotransmisor, como más adelante veremos, que - está presente en la patogenia de estos síntomas es la acetilcolina. Muchos neurolepticos no son solo antagonistas dopaminérgicos sino - que también lo son de la acetilcolina. SNYDER (1974) cree que es la potencia anticolinérgica lo que determina si un neuroleptico es más o menos productor de síntomas extrapiramidales: cuanto más anticolinérgico es, menos efectos extrapiramidales tiene.

#### IV. - NEUROLEPTICOS Y LA HIPOTESIS DE LA DOPAMINA EN LA ESQUIZOFRENIA.

IV<sub>1</sub>. - Introducción.

IV<sub>2</sub>. - Interacción con la adenilciclase dopamino-sensitiva,  
posible receptor dopaminérgico.

IV<sub>3</sub>. - Efecto inmediato y a largo plazo de los neurolepticos  
sobre los receptores dopaminérgicos del estriado.

IV<sub>4</sub>. - Interregulación dopaminérgica-colinérgica.

IV<sub>5</sub>. - Supersensibilidad del receptor postsináptico.

#### IV. - NEUROLEPTICOS Y LA HIPOTESIS DE LA DOPAMINA EN LA ESQUIZOFRENIA.

IV<sub>1</sub>. - Introducción: La idea de que la acción antipsicótica de los neurolepticos se debe a la interferencia con la dopamina es una de las piedras angulares de la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia. Una vez revisados, en el apartado anterior, los mecanismos por los que esa acción tiene lugar, conviene detenerse en algunos de los datos de las investigaciones actuales sobre los neurolepticos, que tienen especial importancia para el estudio de la esquizofrenia.

IV<sub>2</sub>. - Interacción con la adenilciclase dopamino-sensitiva, posible receptor dopaminérgico: Los neurotransmisores, tales como la dopamina, llevan a cabo su acción interactuando con un receptor e iniciando, así, un proceso metabólico. La identificación y caracterización del receptor o receptores dopaminérgicos que puedan ser relevantes para valorar el efecto antipsicótico de los neurolepticos es uno de los temas más importantes en este área de investigación.

Gran número de trabajos consideran receptor de la dopamina al enzima adenil ciclase. SUTHERLAND (1972) y otros autores han establecido que la mayoría de hormonas ejercen sus efectos celulares promoviendo un aumento de la concentración de adenosin-3-5 monofosfato (cAMP). Este incremento se debe a la estimulación hormonal de un enzima de la membrana celular: la adenil ciclase. Cuando es puesta en marcha por un mensajero químico cataliza la conversión de adenosin trifosfato en adenosin-3-5 monofosfato cíclico que a su vez participa como segundo mensajero induciendo a varios enzimas intracelulares a incrementar su actividad.

Se cree que en el sistema nervioso central los neurotransmisores --como la dopamina-- pueden actuar como hormonas estimulando la producción de cAMP en la neurona postsináptica. Consecuentemente su aumento en la concentración de cAMP en la neurona introdu-

circa cambios en la permeabilidad iónica de la neurona que llevan a la hiperpolarización (con inhibición de la actividad neuronal) o a la depolarización (promoviendo la actividad neuronal).

ROBINSON, BUTCHER y SUTHERLAND (1971) creen - que en el cerebro cada neurotransmisor tiene su propia adenil-ciclasa. Dado que está localizada en la superficie de la membrana - celular y mediatiza las acciones de hormonas y neurotransmisores, han propuesto que la adenil-ciclasa puede ser, ella misma, el receptor específico de la hormona o el neurotransmisor.

La experimentación animal ha tenido como base el estudio del ganglio cervical superior del conejo, pero hoy se ve como un modelo más completo, por su analogía funcional con el sistema nervioso central, el de la retina de ternera. En retina, como en el núcleo caudado, la activación de la adenil ciclasa tras la estimulación dopaminérgica es bloqueada por los neurolepticos, mientras que agonistas dopaminérgicos --tales como la apomorfina-- son capaces de estimular la adenil-ciclasa de la retina.

Los neurolepticos inhiben competitivamente la adenil-ciclasa cerebral, dopamino-sensitiva, a muy bajas concentraciones; siendo, en general, esta capacidad de inhibición de las fenotiacinas paralela a su potencia clínica. Así, por ejemplo, la flufenacina es de 10 a 20 veces más potente como inhibidor que la clorpromacina, mientras que la promacina o el sulfóxido de clorpromacina, que no son antipsicóticos, no inhiben significativamente el enzima a concentraciones análogas. También los tioxantenos, también antipsicóticos, son potentes inhibidores; sin embargo no sucede así con las butirofenonas. Los estudios de KAROBATH y LEITICH (1974), MILLER, HORN e IVERSEN (1974) coinciden en que butirofenonas tales como el haloperidol y el espiroperidol y neurolepticos del tipo del pimocide están lejos de ser tan potentes inhibidores de adenil-ciclasa dopamino sen

sitiva como podría esperarse de su potencia clínica. Esta discrepancia aparente, con la hipótesis de que la interacción con este - enzima es la base de los efectos antipsicóticos de los neuroleptícos, podría ser debida a los problemas que plantea el análisis in vitro --las butirofenonas no son hidrosolubles-- o a causa de su absorción selectiva, metabolismo y distribución in vivo (IVERSEN, 1975).

Como veremos luego el hecho de que el desarrollo de - supersensitividad a la dopamina, o a los agonistas dopaminérgicos, no esté acompañado por un incremento de la actividad de la adenilciclase dopamino-sensitiva (VON VOIGTLANDER, LOSEY y TRIE-ZENBERG, 1975) no significa que no sea el receptor dopaminérgico. Significa que la supersensitividad está mediada por otro mecanismo diferente a la acción de este enzima.

#### IV<sub>3</sub>. - Efecto inmediato y a largo plazo de los neuroleptícos sobre los receptores dopaminérgicos del estriado.

Como CARLSSON y LINDGVIST demostraron en 1963, la administración de fenotiacinas aumenta inmediatamente los metabolitos de la dopamina en el cerebro de la rata. Este incremento es atribuido al bloqueo postsináptico de los receptores de la dopamina que producen las fenotiacinas; bloqueo que estimula a las neuronas - dopaminérgicas a liberar más dopamina. Esta activación, como se - dijo al hablar de la dopamina, puede estar vehiculizada por un bucle colinérgico-gabaérgico que se desinhibe cuando los receptores dopaminérgicos del estriado están bloqueados. Estudios posteriores, han puesto de manifiesto que los neuroleptícos pueden aumentar el nivel de HVA en el estriado. ANDEN y cols. (1970) encontraron que la clorpromacina, haloperidol y espiroperidol (fármacos efectivos clínicamente) pueden incrementar, de forma rápida el HVA en el estriado de la rata. Con esto corroboraron la hipótesis de NYBACK, BORZEC

KI y SEDVALL (1968) que indicaba que la síntesis y turnover de la dopamina aumentaba con las drogas neurolépticas de manera proporcional a su eficacia clínica. Sin embargo, años más tarde (1975) STAWARZ y cols. usando una amplia serie de neurolépticos no encontraron esta correlación, sobre todo con la clozapina y tioridazina que resultan ser menos potentes al respecto que lo que podría esperarse de su eficacia en la clínica. Esto se debe según SNYDER y GREENBERG a sus propiedades anticolinérgicas. Hay evidencia, como veremos más adelante, de que las drogas anticolinérgicas disminuyen el turnover de la dopamina por un bloqueo en el mecanismo de feed-back.

Estudios realizados en pacientes esquizofrénicos a los que se administró monodosis y dosis continuadas de neurolépticos, evidenciaron que había incremento de HVA en el L.C.R., después de la monodosis de fenotiacinas era seguido por su disminución cuando se tornaba continuada. Esto pone de manifiesto que se desarrolla una tolerancia en la capacidad de las fenotiacinas para incrementar el turnover de la dopamina en los esquizofrénicos.

#### IV<sub>4</sub>. - Interregulación dopaminérgica-colinérgica

Las investigaciones realizadas para dilucidar el papel de los neurotransmisores en determinadas funciones biológicas y comportamientos de animales de investigación, demuestran que, con frecuencia, dos o más neurotransmisores están involucrados, como agonistas o antagonistas, en ellos. Un ejemplo clásico es el de la termorregulación: está bajo control noradrenérgico, serotoninérgico-colinérgico y probablemente dopaminérgico (MYERS, 1969).

Es nuestro interés considerar los estudios realizados para determinar los tractos neuronales, neurotransmisores y otras influencias que interactúan con la actividad dopaminérgica en las vías nigroestriada, mesolímbica y túbulo infundibular. Hay evidencia de que las



neuronas dopaminérgicas del sistema nigro estriado tienen conexiones sinápticas con interneuronas colinérgicas del estriado en un sistema feedback probablemente con intervención de neuronas gaba-minérgicas. También neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y neuronas colinérgicas del neostriado interactúan en una vía final común de regulación de actividades motoras.

La interacción entre dopamina y acetilcolina en el cuerpo estriado es tal que hay un balance dinámico en la actividad de estos neurotransmisores. Esto lo pone de manifiesto el hecho de que las drogas que afectan el turnover dopaminérgico del estriado también influyen en el acetilcolinérgico y viceversa. Por ejemplo, la fisostigmina acrecienta el turnover de la dopamina (NOSE y TAKE-MOTO, 1974). Por otra parte, hay evidencias de que la actividad colinérgica del estriado está bajo un mecanismo inhibitorio dopaminérgico: los estimulantes de los receptores dopaminérgicos disminuyen el turnover estriatal y la liberación de acetilcolina; por el contrario, los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos lo incrementan, aumentan su liberación (LADINSKY and cols., 1975; TRABUCCHI, 1975).

La ruptura del equilibrio dopamina-acetilcolina en el estriado es la base etiológica de los síntomas extrapiramidales --temblor, rigidez y aquinesia-- propios de la enfermedad de PARKINSON y efecto del tratamiento por neurolepticos. El hallazgo de bajos niveles de dopamina en el estriado de pacientes con la enfermedad PARKINSON y los efectos terapéuticos de la L-Dopa llevaron a la conclusión de que los síndromes extrapiramidales se debían a un déficit de dopamina (HORNYKIEWICZ, 1973). Pero además, los fármacos que disminuyen la acción de la acetilcolina bloqueando los receptores muscarínicos (por ej. la atropina) mejoran este tipo de síndromes mientras que la fisostigmina (inhibidor de la colinesterasa) lo agrava (BOWERS, 1972). Con esto podemos concluir

con que en estos síndromes hay también un exceso de acetilcolina (fig. 1). La farmacología de estos síndromes representa, pues, una combinación de una deficiencia de dopamina con un exceso de acetilcolina.

Tradicionalmente, se correlacionaba la potencia antipsicótica de los neurolépticos con la producción de síntomas extrapiramidales, como si hubiera una analogía entre el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del estriado y los receptores centrales. Sin embargo cuando se encontró que dos potentes fármacos - antipsicóticos: clozapina y tioridazina, producen débiles efectos extrapiramidales (STILLE e HIPPIUS, 1971) la teoría mencionada quedó en entredicho. Recientemente esto ha sido atribuido a las propiedades anticolinérgicas de estos fármacos. Estos hechos son congruentes con el paradigma antes propuesto para la enfermedad de PARKINSON.

Un segundo modelo que nos aproxima indirectamente a nuestro tema central es el de la disquinesia tardía. Este cuadro clínico consiste en una serie de movimientos voluntarios, rítmicos y estereotipados en la región bucolinguofacial (KLAWANS, 1973). Aparece durante tratamientos prolongados con neurolépticos o tras la reducción o toma discontinua. De forma análoga a la situación en el PARKINSON este cuadro puede entenderse como un desbalance en la actividad dopaminérgica y colinérgica del estriado, si bien en sentido contrario. El incremento de la actividad dopaminérgica o el decrecimiento de la acetilcolinérgica pueden inducir este tipo de síntomas, mientras que su corrección se obtiene por un cambio en el balance (fig. 2). KLAUANS (1973) cree que la disquinesia tardía es el resultado de un aumento de la respuesta de los receptores dopaminérgicos debido a la supersensibilidad que desarrollan tras la denervación inducida por los neurolépticos. El bloqueo prolongado -

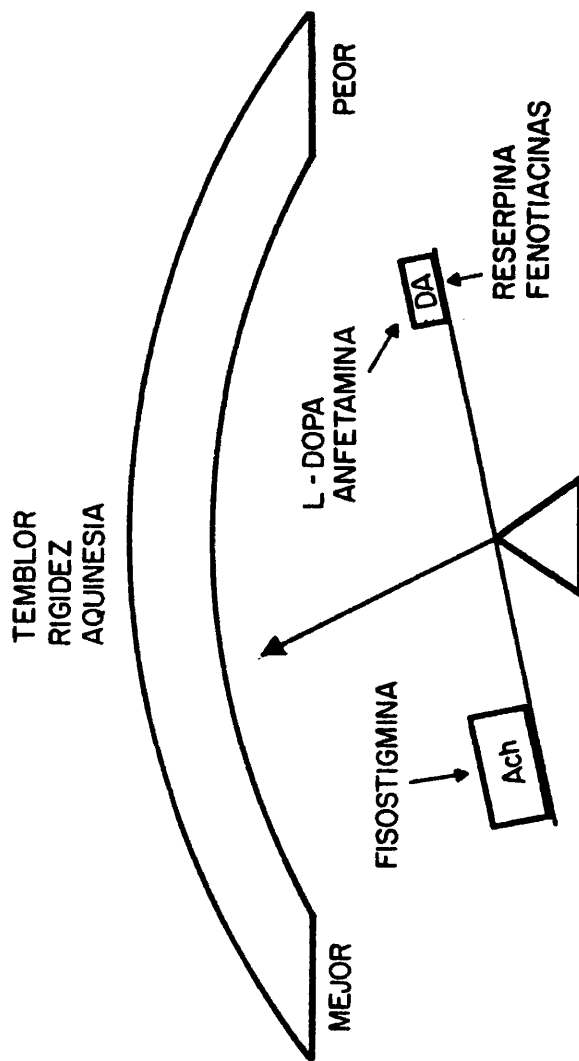
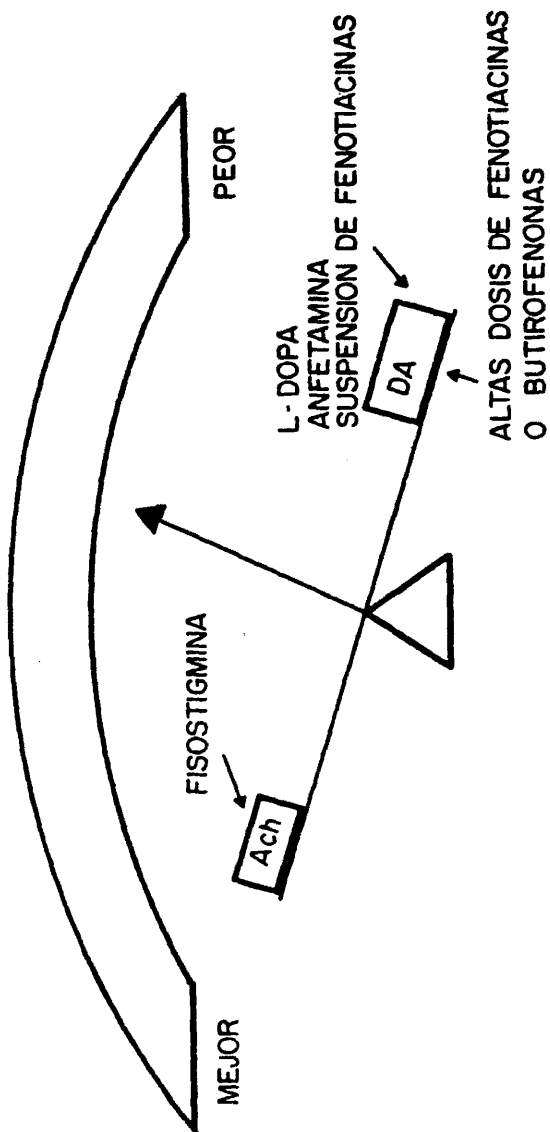


FIG. 1 - MODELO DEL EQUILIBRIO ACETILCOLINA / DOPAMINA  
EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.  
(MODIFICADO DE MELTZER)

MOVIMIENTO BUCALES  
" LINGUALES  
" FACIALES



59

FIG. 2 - MODELO DEL EQUILIBRIO ACETILCOLINA / DOPAMINA EN LA DISQUINESIA TARDIA. (MODIFICADO DE MELTZER)

supone una reducción de la estimulación dopaminérgica que torna al receptor dopaminérgico postsináptico más sensible a la dopamina, con el fin de compensar su falta. Esta supersensibilidad del receptor lleva a la dopamina a dominar sobre la acetilcolina en el estriado y a producir disquinesia.

La farmacología de la disquinesia tardía, como se aprecia en la figura, tiene un aspecto opuesto a la del PARKINSON. - Fármacos que disminuyen la actividad de la dopamina --reserpina, tetrabenacina y altas dosis de neurolepticos-- tienden a reducir - la disquinesia; la L-Dopa la exacerba. Por otra parte, fármacos - que aumentan la acetilcolina --fisostigmina y deanol-- mejoran el cuadro, mientras que los anticolinérgicos lo empeoran. En resumen, la disquinesia tardía representa un síndrome por exceso de dopamina o por déficit de acetilcolina.

Algunos autores (DAVIS, FRIEDHOFF, ALPERT, JANOWSKY) han propuesto un modelo análogo, al de la disquinesia tardía, para las psicosis esquizofrénicas. El desbalance dopamina-acetilcolina estaría en la misma dirección y en la opuesta al de la enfermedad de PARKINSON; un incremento de la dopamina o descenso de la acetilcolina pueden introducir síntomas psicóticos, mientras que un descenso de la dopamina o un aumento de la acetilcolina puede reducir estos síntomas (fig. 3).

La administración de fisostigmina en pacientes esquizofrénicos parece mejorar su sintomatología, según ciertos autores - (PFEIFFER y VAN ANDEL). ROSENTHAL y BIGELOW (1973) encuentran, también, que la administración crónica de pequeñas dosis de fisostigmina puede ser moderadamente útil pero que su administración en forma intravenosa no parece tenga propiedades antipsicóticas, sino que incluso puede causar depresión en este tipo de enfermos. JANOWSKY y cols. (1973) encuentran que la fisostigmina - previene la reactivación de los síntomas esquizofrénicos producidos

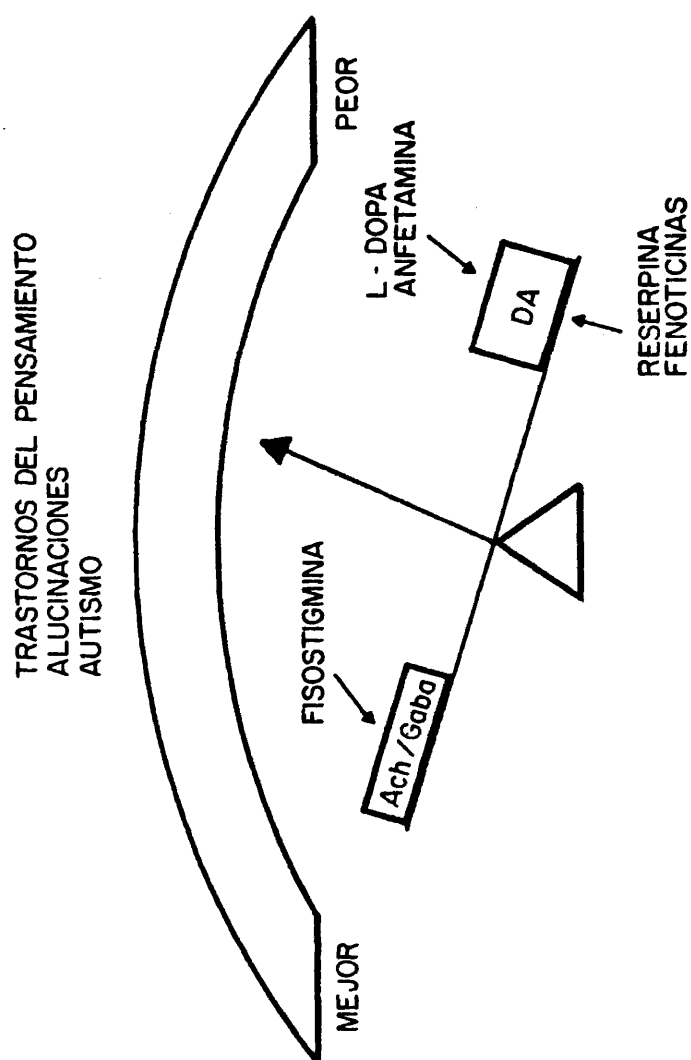


FIG. 3 - MODELO DEL EQUILIBRIO ACETILCOLINA - GABA /  
DOPAMINA EN LA ESQUIZOFRENIA.  
(MODIFICADO DE MELTZER)

por el metilfenidato. Recientemente, sin embargo, parece que el empleo, en psiquiatría, de la fisostigmina es como antídoto de la acción central de sustancias con propiedades anticolinérgicas (neurolépticos y antidepresivos). Las manifestaciones tóxicas por bloqueo de la neurotransmisión colinérgica en el sistema nervioso central incluyen psicosis delirantes, alucinaciones, desorientación témporo-espacial, convulsiones, sensación de angustia e hiperactividad psicomotriz. Las manifestaciones periféricas son secundarias al bloqueo parasimpático: taquicardia, midriasis, ruboración facial, sequedad de piel y mucosas, retención urinaria - y reducción o parálisis del peristaltismo intestinal. La dosis recomendada es la de 1 mgr. de salicilato de fisostigmina por vía intramuscular.

#### IV<sub>5</sub>. - Supersensibilidad del receptor postsináptico

Un concepto que está tomando gran importancia en neurofarmacología es el de supersensitividad del receptor. Se refiere a las variaciones que tiene la respuesta del receptor ante la disponibilidad de su neurotransmisor. Es decir, ante la ausencia de neurotransmisor el receptor se torna supersensible como para responder en forma intensa a la menor cantidad de neurotransmisor. De forma inversa: cuando hay un exceso de neurotransmisor, la sensibilidad del receptor disminuye. Esta fluctuación de la sensibilidad del receptor fué demostrada de forma rotunda por LANGER y TRENDLENBURG en los receptores adrenérgicos de la membrana nictitante del gato.

Recientemente varias investigaciones han demostrado que existen cambios en la sensibilidad de receptores dopaminérgicos - centrales tras la acción de ciertos agentes farmacológicos o de lesiones cerebrales. Los movimientos estereotipados pueden ser inducidos por agonistas dopaminérgicos e interrumpidos por bloqueo-

res de sus receptores. Cuando estos receptores son bloqueados de forma continua por neurolépticos (es decir, son denervados farmacológicamente) los movimientos estereotipados producidos por los - agonistas dopaminérgicos son más intensos. Sin embargo tal supersensitividad se desarrolla también tras la estimulación crónica de los receptores dopaminérgicos (KLAWANS, 1975). Tal complejidad hace difícil la interpretación de los ensayos comportamentales de la función dopaminérgica en relación con la supersensitividad del - receptor neuronal. En la clínica humana sí parece, sin embargo, - que la supersensitividad de los receptores dopaminérgicos, puede - ser relevante en la hiperactividad dopaminérgica que estaría en la base de algunos subtipos de esquizofrenia. KLAWANS (1975), basándose en los estudios de JANOWSKY y CONNELL piensa que sucede también en las psicosis ~~am~~fetamínicas.



V. PROLACTINA

- V<sub>1</sub> - Introducción. Origen. Estructura química.
- V<sub>2</sub> - Control de la secreción de prolactina. Papel de la dopamina.
- V<sub>3</sub> - Estudios neuroendocrinos de la hipótesis de dopamina en la esquizofrenia.
  - 1. - Modificación farmacológica de la secreción de prolactina.
  - 2. - Prolactina y esquizofrenia. Valor heurístico del "modelo-prolactina" en la investigación en Psiquiatría.

## V. - PROLACTINA

V<sub>1</sub>. - Introducción: Etimológicamente, prolactina (PRL) significa "favorecedora de la leche". Si desde 1928 se sabía que existía en el extracto de pituitaria de la vaca alguna sustancia lactogénica, no fué hasta 1971 cuando HWANG, GUYDA y FRIESEN demostraron la existencia de PRL por separación inmunoquímica y - LEWIS y cols. aislaron PRL de la pituitaria.

Durante esos años se pensó que la PRL tenía la misma composición química que la hormona de crecimiento (HGH) debido a la potente acción lactogénica de ésta. Además, desde un punto de vista bioquímico existían dos dificultades: las concentraciones hipofisarias de PRL son del orden de 1/100 de las HGH y la PRL y la HGH tienen un comportamiento análogo en cuanto a sus propiedades de separación en cromatografía del gel o en electroforesis.

Hoy existe, pues, evidencia definitiva y mensurable - (LOPEZ DEL CAMPO, 1978), y la existencia de PRL como una hormona independiente, se demuestra por métodos de radio inmunoensayo y bioensayo, capaces de determinar la cantidad de hormona circulante en sangre.

De las células de la adenohipófisis (clasificadas tradicionalmente como acidófilas, basófilas y cromóforas) las acidófilas se dividen en células productoras de PRL-lactotropas- y productoras de HGH -somatotropas-. Los métodos recientes de inmunohistología permiten identificar más específicamente las células productoras de una determinada hormona. Así PASTEELS y cols. (1973) han demostrado que lactotropas y somatotropas son miembros de poblaciones celulares diferentes con una buena correlación entre el número de células de esa población y la concentración hormonal de la pituitaria en condiciones fisiológicas.

En pituitarias normales los lactotrofos constituyen, por lo menos, un tercio de la población celular; sin embargo, el contenido de la pituitaria en PRL es relativamente bajo ( $\sim 135 \mu\text{g}$ ) aproximadamente 1/100 del contenido de HGH ( $\sim 16 \mu\text{g}$ ). Esta disparidad entre contenido de PRL y población celular se debe, probablemente, al hecho de que la PRL tiene un mayor turnover que la HGH y que se almacena en menor cantidad.

La estructura de la PRL fué descrita en 1977 por SHOME y PARLOW. Consiste en una estructura peptídica de forma elipsoidal, de 198 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos es similar en un 72, 73 y 60% idéntica a la PRL porcina, ovina y de rata respectivamente y sólo en un 16% a la HGH y 13% al lactógeno placentario. Esto último parece confirmar la hipótesis de NIALL, al pensar en un origen ancestral común, desde una antigua molécula única, por duplicación genética.

## V<sub>2</sub>. - Control de la secreción de prolactina. Papel de la dopamina.

El sistema regulador de la secreción de PRL está constituido por dos mensajeros hipotálamo-hipofisarios: un factor liberador de la secreción (PRF: PRL releasing factor) y un factor inhibidor (PIF: PRL inhibiting factor). Está demostrado, no obstante, que el control, por parte del hipotálamo, de la secreción de PRL es predominantemente de tipo inhibidor. Así, por ejemplo, la interrupción de la conexión hipotálamo-hipofisaria por sección o las lesiones sobre el hipotálamo, se traducen en un incremento de la secreción de PRL, mientras que la secreción de otras hormonas - se reduce. Este hecho ha sido reproducido en experiencias in vitro: la pituitaria incubada sintetiza y libera grandes cantidades de PRL, mientras que la secreción de otras hormonas disminuye rápidamente. La pituitaria aislada de la rata, incubada in vitro, segrega tres veces más de PRL por día que la pituitaria in situ. Estos resultados ilustran la poderosa inhibición que mantiene el hipotálamo sobre la secreción de PRL a través, quizás, de la presencia de PIF supraselar. Este sistema de control actuaría a nivel de la eminencia media, liberando PIF utilizando la dopamina como neurotransmisor. Así cualquier estimulación de la síntesis de dopamina --por ejemplo la administración de L-Dopa que es transformada en dopamina-- tiene como trasunto un incremento de PIF y subsecuentemente - una reducción de la secreción de PRL por parte de la pituitaria. En razón a esta dopamino-dependencia esta unidad funcional ha sido catalogada como sistema túbero-infundibular dopaminérgico (TIDA: túbero-infundibular-dopaminergic-system) como ya vimos al hablar de la cartografía de la dopamina. Los datos experimentales que confirman lo anterior están resumidos por MacLEOD (1975): en pituitarias incubadas de ratas, la perfusión de dopamina origina, en un minuto, la reducción del 85% de la liberación de PRL; la inyección de

dopamina en el sistema porta hipotálamo-hipofisario reduce significativamente los niveles de PRL en la circulación sistémica; y, por último, la actividad PIF en preparación de hipotálamo de cerdo está en relación con la cantidad de dopamina presente en esa preparación. Además desde un punto de vista morfológico (BROWN, 1978) está demostrada la presencia de terminales axónicos dopaminérgicos en capilares de la eminencia media, de forma que podría entrar dopamina en el sistema porta, y la presencia de receptores dopamino-neurolepticos presentes en la pituitaria, pero no en el hipotálamo basal, indica que los efectos dopaminérgicos sobre la glándula están dirigidos, más que mediatizados, por la liberación de PIF/dopamina desde el hipotálamo.

Sucede entonces que mientras la regulación de la secreción pituitaria de las demás hormonas de la adenohipófisis está modulada de una forma positiva por el hipotálamo por medio de sus factores liberadores, la PRL se comporta de manera inversa. Su secreción dependería de la falta de modulación del factor frenador procedente del hipotálamo. Hasta el presente, pues, nada hay definitivamente demostrado del factor liberador (PRF), experimentalmente se ha comprobado que la hormona liberadora de tiroxina (TRH) estimula la secreción de PRL al tiempo que lo hace de la TSH; este mecanismo de actuación sería a un nivel hipofisario. Hay, sin embargo, algunos argumentos que indican que el TRH sea el núcleo PRF: el aumento agudo de PRL provocado por la succión mamaria no está acompañado por cambios de los niveles plasmáticos de TSH, asimismo se ha visto que la hormona hipotalámica somatostatina inhibe las respuestas de la TSH o la TRH sin alterar los de la PRL.

El mecanismo de la regulación feedback de la prolactina es peculiar al carecer esta hormona de una glándula diana con la que se pueda establecer un feedback negativo de autocontrol. Parece que la autorregulación de la PRL se establece por un feedback de -

bucle corto: sus implantaciones de prolactina en el hipotálamo de la rata origina una bajada de la concentración de PRL en la pituitaria y en los niveles plasmáticos. Este efecto puede estar mediado a través de los efectos de la PRL sobre las neuronas dopaminérgicas hipotalámicas dado que hay un aumento rápido y significativo del turnover dopaminérgico hipotalámico tras la administración de PRL.

Estudios de cronobiología han demostrado que la secreción de la PRL es cíclica y pulsátil. La fase de mayor liberación de la PRL coincide con el sueño (sin relación con los periodos - REM) y tiene dos picos de secreción máxima aproximadamente a las cuatro y a las ocho a.m. La glándula pineal parece estar comprometida en la regulación de las variaciones diurnas de la PRL. La melatonina parece aumentar la secreción de PRL en la rata, quizás por la estimulación de neuronas hipotalámicas serotoninérgicas. Como en esta especie animal la actividad de la pineal está aumentada en la oscuridad, se ha sugerido que la pineal afecta la secreción de PRL y que estaría en relación con los ciclos luz/oscuridad. Como confirmación de lo anterior está el hecho de que los niveles plasmáticos de PRL de la rata están muy aumentados a las seis a.m. comparados con niveles ulteriores. Este aumento queda abolido tras la pinealectomía.

V<sub>3</sub>. - Estudios neuroendocrinos de la hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia.

1. - Modificaciones farmacológicas de la secreción de prolactina.
2. - Prolactina y esquizofrenia. Valor heurístico del "modelo-prolactina" en la investigación en psiquiatría:

1. - Modificaciones farmacológicas de la secreción de prolactina: Entre los fármacos que tienen acción sobre la prolactina hay que distinguir dos grupos. Tienen acción estimulante: neurolépticos --fenotiacinas, butirofenonas, butilpiperidínicos y sulpiride--, anti depresivos --derivados de la dibenzacepina--, antihipertensivos --alfa metil dopa y reserpina--, hormonas --TRH y estrógenos--, opiáceos --morfina y metencefalina--, otros --cimetidina y metoclopramida--. Poseen acción inhibidora: agonistas dopaminérgicos: bromocriptina, metergolina, apomorfina y piribedil.

La mayoría de los estimuladores de la secreción de PRL pueden actuar: bloqueando la dopamina --fenotiacinas--, depleccionando almacenamientos de catecolaminas --reserpina-- o interfiriendo con algún eslabón de la síntesis --alfa metil dopa--. El lugar de acción de estos fármacos es en gran medida conocido. Así, por ejemplo en el caso de la clorpromacina --una fenotiacina-- su administración a mujeres con sección del tallo pituitario, por tratamiento de cáncer de mama, no produjo aumento de PRL, indicando esto un lugar de acción supraselar. Se acepta, como antes dijimos que la TRH actúa a nivel de la pituitaria. El sulpiride y la metoclopramida tienen una acción rápida: tras la administración parenteral tienen efecto directo sobre los galactotropos pituitarios. El bloqueo del efecto secretor de la morfina y otros opiáceos por un agonista dopaminérgico --apomorfina-- sugiere la participación del sistema PIF/dopamina en la liberación de PRL. Hoy día tienen una relevancia extraordinaria

ria en la clínica endocrinológica los derivados de la ergotamina --bromocriptina-- sobre todo en el tratamiento de los adenomas prolactín-secretores.

2. -Prolactina y esquizofrenia. Valor heurístico del "modelo-prolactina" en la investigación en psiquiatría: El estudio de los niveles séricos de prolactina constituye un buen índice indirecto de la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema túbero-infundibular, además de ser un método incruento de investigación en nuestros pacientes.

Esta estrategia permite también utilizar un sistema de monitorización para comprobar los efectos de diferentes tipos de fármacos en el sistema citado y ha sido propuesto (CLEMENS, SMALSTIG y SAWYER, 1974) como test para evaluar fármacos con capacidad antipsicótica.

En 1971, KLEINBERG, NOEL y FRANTZ indicaron que las fenotiacinas elevaban los niveles séricos de prolactina: esto a veces se traducía, clínicamente, por la galactorrea que inducían en pacientes del sexo femenino (BEUMONT et al., 1974). Es más, sólo aquellas fenotiacinas que tienen acción antipsicótica parecen inducir un aumento de la prolactina; en el caso de la tioridacina --una fenotiacina antipsicótica con capacidad de bloque dopaminérgico relativamente bajo-- también es capaz de producir gran aumento de la prolactina sérica en pacientes esquizofrénicos (MELTZER y FANG, 1976). En el caso de la clozapina --similar, en su débil bloqueo dopaminérgico, a la tioridacina-- parece existir, más bien, una acción selectiva de interferencia, con la liberación de dopamina, en vez de con el bloqueo de los receptores.

MELTZER, GOODE y MORETTI encuentran que los niveles séricos de prolactina, en pacientes esquizofrénicos, se hallan -



aumentados en los 15-30 minutos que siguen a la inyección intramuscular de clorpromacina. SACHAR y cols. (1975) encuentran la prolactina elevada doce horas después de la primera dosis oral de diversas fenotiacinas en doce esquizofrénicos de un grupo de veinte.

Entre las razones que hacen posible esta falta de incremento en todos los pacientes están: posibilidad de que no todos los enfermos tomaran la medicación, problemas de absorción, metabolización rápida de la droga y fallo en la respuesta de las neuronas del sistema túbero-índicubular. Por su parte MELTZER y FANG (1976) encuentran elevación de la prolactina, en todos sus pacientes, tras varios días de tratamiento con fenotiacinas. Sin embargo, KOLAKOWSKA et al. (1975) sólo encuentra este hallazgo en 17 enfermos de su serie de 14; posiblemente debido a las razones antes mencionadas.

El estudio longitudinal de los niveles de prolactina en enfermos esquizofrénicos en tratamiento con fenotiacinas evidencia que en la mayoría de los pacientes cuyos niveles de prolactina fueron determinados doce horas después de la última dosis, los niveles alcanzaron una meseta que no se elevó en la semana siguiente, en que no se incrementó la dosis. Si la dosis se aumentaba, los niveles de prolactina en general, pero no siempre, se elevaban también.

En los trabajos de la literatura al respecto hemos encontrado que no hay disminución de la prolactina (KLEIN y DAVIS) en sujetos estudiados al menos por tres meses y que recibían fenotiacinas. Esto parece indicar que no se desarrolla una tolerancia a este efecto de las fenotiacinas. Teniendo en cuenta que hay evidencia de tolerancia a estos fármacos en los receptores dopaminérgicos del estríado --lo que se traduce en que la capacidad de estas drogas para producir efectos extrapiramidales disminuye tras varios meses de uso continuo en la mayoría de los enfermos-- y que además no se -

suele desarrollar tolerancia a los efectos antipsicóticos de los neurolepticos, una de nuestras conclusiones será colegir si las neuronas del sistema túbero-infundibular y los receptores dopaminérgicos del sistema hipotálamo-pituitario son más similares a aquellos que tienen un papel relevante ante los efectos antipsicóticos de los neurolepticos que los del estriado.

En una serie de ocho pacientes (MELTZER y FANG, 1976) en los que se procedió a la interrupción de su tratamiento --200-800 mgrs. de clorpromacina durante dos meses-- se observó un rápido descenso de la prolactina sérica. A las 24 horas la prolactina había descendido en un 30-70%; a las 48-72 horas estaba en los límites de la normalidad. Es decir, el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del sistema túbero-infundibular es tan rápidamente reversible como lo es al inicio. En contraste, la mejoría de los síntomas psicóticos tras la iniciación del tratamiento es más lenta --días y a veces semanas--, del mismo modo que la recaída, tras la suspensión del tratamiento, en un esquizofrénico agudo en remisión no tiene lugar en semanas o incluso en meses.

Lo dicho hasta ahora es de capital importancia pues podría sugerir que hay una diferencia entre el sistema dopaminérgico túbero-infundibular y el sistema dopaminérgico relacionado con la etiopatogénesis del cuadro psicótico en lo que respecta al tiempo de comienzo y decrecimiento de los efectos fenotiacínicos.

Otras de las enseñanzas que podemos extraer de lo hasta aquí revisado, especialmente importante para la programación de estudios sobre receptores dopaminérgicos, es que el descenso rápido de la prolactina sérica, tras la administración y cese de neurolepticos, sugiere que para la realización de estudios farmacológicos de este tipo es apropiado esperar sólo breves intervalos, tras interrumpir la medicación, para estar libre del efecto del neuroleptico.

MELTZER (1976) ha estudiado los niveles de prolactina en pacientes esquizofrénicos no medicados. Encuentra que estaban dentro de los límites de la normalidad, incluso en los pacientes con un cuadro más severo y gran stress. Teniendo en cuenta que el stress incrementa el nivel de prolactina este hallazgo era sorprendente. Este autor, firme partidario de la hipótesis de la dopamina, explica este hecho diciendo que la actividad dopaminérgica, anormalmente aumentada en el sistema túbero-infundibular de estos pacientes, podría inhibir el efecto del stress sobre la prolactina sérica.

Otra serie de trabajos, revisados por nosotros, apuntan a establecer usos futuros de las determinaciones de prolactina y a establecer correspondencias --tras varios días de tratamiento y en pacientes esquizofrénicos-- con los niveles en sangre del neuroleptico usado y con la respuesta clínica. SACHAR encuentra un paralelismo entre tiempo de comienzo, variación individual y extensión o incremento de la prolactina sérica tras la administración de clorpromacina o tioridacina. Concluye con que los niveles de prolactina son paralelos a los fármacos en sangre y que es más útil y técnicamente menos engorroso y más perfecto utilizar determinaciones de prolactina en lugar de las de fármacos. KOLAKOWSKA et al. encuentran, de hecho, una correlación significativa entre los niveles en sangre de clorpromacina y los de prolactina sérica en un pequeño grupo de pacientes esquizofrénicos. Una investigación de gran utilidad y que aquí propondríamos para que su uso se extendiese en la cada vez más dilatada clínica de los neurolepticos depot o retard, es el estudio de la duración del incremento de la prolactina tras la administración del neuroleptico retard en forma que pueda establecerse, con carácter individual, la frecuencia y necesidad de tal neuroleptico para un determinado paciente.

MELTZER y FANG (1976) encuentran una correlación significativa entre la mejoría psicótica y la magnitud de los niveles de prolactina tras un tratamiento prolongado con 400 mgr. de clorpromacina, o su equivalente, en doce pacientes femeninos con idéntico diagnóstico. En algunos pacientes, los niveles de prolactina sérica no se correlacionan significativamente con las dosis mayores de - neurolepticos empleados cuando la dosificación fué traducida a clorpromacina o su equivalencia. Podría deberse esto al hecho de que - hay evidencia de que la floridacina tiende a producir una más alta - elevación de la prolactina. KOLAKOWSKA encuentra una ligera evidencia de una relación directa entre los niveles de prolactina tras el tratamiento neuroleptico y la respuesta clínica.

Con la mirada puesta en el futuro podríamos terminar diciendo que la utilización del estudio de los niveles séricos de prolactina como un índice de la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema túbero-infundibular y de los receptores dopaminérgicos de esas neuronas, podría ser de gran valor para introducirnos en las bases biológicas de la esquizofrenia. Por ejemplo, la estimulación por apomorfina podría determinar si hay una supersensitividad a los agonistas dopaminérgicos, en cuyo caso el descenso de los niveles de prolactina sérica sería mayor que en los controles. Este tipo de estudios si se efectúa en pacientes tratados con neurolepticos podría ser útil para la predicción de aquellos pacientes más vulnerables al desarrollo de una disquinesia tardía, que como dijimos, es posiblemente la resultante de una supersensitividad del sistema - dopaminérgico del estriado.

**VI. - MATERIAL Y METODOS**

**VI<sub>1</sub>. - Selección de las muestras.**

1. - Introducción.
2. - Grupo de pacientes esquizofrénicos.
3. - Grupo control.

**VI<sub>2</sub>. - Técnicas empleadas.**

1. - Valoración diacrónica de la conducta psicótica.
2. - Valoración, por radioinmunoensayo, de la prolactina.

**VI<sub>3</sub>. - Tratamiento estadístico de los datos.**

## VI. - MATERIAL Y METODOS

### VI<sub>1</sub>. - Selección de las muestras. -

1. - Introducción. - Nuestro estudio se ha realizado en un grupo de pacientes del Departamento de Psiquiatría (Prof. ALONSO-FERNANDEZ) del Hospital Clínico de la Universidad Complutense de Madrid. La mitad de los enfermos estudiados (esquizofrénicos con un brote agudo, la mayoría en un primer brote) estaban ingresados en el Departamento. La otra mitad (esquizofrénicos crónicos) - asistían a la Unidad de Día del mismo Departamento.

En ambos grupos se había excluido la existencia de alcoholismo, organicidad u otro tipo de psicosis o endocrinopatía asociada.

Se tomaron sólo paciente de sexo masculino, debido a las variaciones que la prolactina experimenta en las fases del ciclo menstrual en los sujetos femeninos.

Las edades en el primer grupo --brote agudo-- oscilan - entre los 18 y los 26 años (media: 21,5).

En el segundo grupo --pacientes crónicos-- las edades estaban comprendidas entre los 32 y los 47 años (media: 41,5).

Los pacientes del primer grupo o bien estaban vírgenes de medicación neuroléptica --al tratarse del primer brote--, o no habían recibido, al menos diez días antes del estudio, tratamiento neuroléptico. En los enfermos crónicos en que se realizó la prueba, y cuyas características de selección luego describiremos, el uso de medicación se interrumpió, al menos, diez días antes de la primera toma de sangre. Como ya ha sido estudiado por varios autores (FANG, MELTZER) la interrupción de las dosis de fenotiacinas comporta un rápido regreso --aproximadamente 48 horas-- a los niveles normales de prolactina.

## 2. - Grupo de pacientes esquizofrénicos. -

a) Grupo de pacientes agudos: Bajo esta denominación incluimos a aquellos pacientes que presentaban un brote esquizofrénico y que por las características del cuadro --esquizofrenia aguda procesal-- implicaba la existencia, en estos enfermos, de formas --anómalas de vivencias, el desgarramiento de la continuidad de sentido de la biografía y la quiebra de la ordenación estructural de la misma (ALONSO-FERNANDEZ).

El criterio sintomático de inclusión se hizo ateniéndose a los criterios de K. SCHNEIDER, tal como es habitual en nuestro Departamento y es cada vez más extensivo en la Psiquiatría Clínica. K. SCHNEIDER establece la ordenación psicopatológica de la sintomatología esquizofrénica en síntomas de primer rango y de segundo rango. Los síntomas de primer rango --o de primer orden-- son: sonorización del pensamiento, audición de voces dialogadas, audición de voces que acompañan con comentarios los propios actos, vivencias de influencia corporal, robo del pensamiento y otras influencias sobre él, divulgación del pensamiento, percepción delirante, así como todo lo vivido como hecho e influenciado por otros en el sector del sentir, de las tendencias y de la voluntad. Los síntomas de segundo rango son los siguientes: inspiraciones u ocurrencias delirantes, perplejidad, seudoalucinaciones auditivas restantes, las distimias depresiva y eufórica, el empobrecimiento de la vida afectiva y algunos otros.

Nuestro diagnóstico está habitualmente basado en la observación de algún síntoma de primer orden (ALONSO-FERNANDEZ) que aparece en un estado de claridad de conciencia. Cuando estos síntomas están ausentes el diagnóstico debe hacerse atendiendo a los de segundo orden.

b) Esquizofrénicos crónicos. - Incluimos en este grupo a -

aquellos pacientes residuales o defectuales en los que la evolución del cuadro --más de cinco años-- posibilita hablar de cronicidad. No hemos querido emplear el término de "demencia esquizofrénica" que a fuer de peyorativo y de que posibilita el nihilismo terapéutico es, como dice ALONSO-FERNANDEZ, poco correcto. En efecto, la demencia es el deterioro orgánico e irreversible de la esfera - intelectual; entre las demencias orgánicas y la esquizofrenia habría dos grandes diferencias: en la orgánica prevalece la desestructuración de la inteligencia y de la personalidad, mientras que en la llamada demencia esquizofrénica hay un gran vaciamiento afectivo, sin que necesariamente se acompañe de un gran empobrecimiento o deterioro intelectual.

Siguiendo al Prof. ALONSO-FERNANDEZ, y con el fin de delimitar psicopatológicamente el estado residual esquizofrénico de un deterioro orgánico, tuvimos en cuenta los siguientes criterios: 1) El cambio radical de la trama histórico-vital del sujeto consiste en una desintegración irreversible en el proceso orgánico y en una transformación cualitativa o mutación en el proceso esquizofrénico, de carácter reversible. 2) Mientras que la desestructuración orgánica se refiere, en gran medida a la inteligencia y sus actividades ancilares, como la memoria, la mutación esquizofrénica consiste en un vaciamiento de la afectividad. 3) Mientras que en el plano somático el cuadro - orgánico demencial se acompaña de manifestaciones importantes y progresa hasta terminar en el exitus letalis, en la esquizofrenia apenas si existen este tipo de manifestaciones y se detiene en un cierto momento.

Además del criterio de delimitación psicopatológica hemos - añadido otro de carácter social: se trataba de enfermos cuya situación sociolaboral era de incapacidad total --previamente peritada a efectos de percepción de pensiones-- y en el caso de estudiantes habían abandonado sus estudios, debido probablemente como decía JASPERS



"a una falta de sentido del pensamiento para lo esencial, por lo menos para lo esencial en el mundo común, objetivo, empírico y real" y remataba BLEULER "con su vaguedad --el pensamiento en el paciente residual-- e imprecisión y con sus rodeos da lugar a resultados incorrectos, contradictorios, bizarros y ridículos".

3. - Grupo control. - Consta de 10 sujetos en edades comprendidas entre los 21 y 28 años, media 22,8, en los que se excluyó alcoholismo, organicidad o cualquier endocrinopatía. - Ocho eran estudiantes voluntarios que aceptaron formar parte de este grupo y dos eran pacientes neuróticos a los que se explicó el contenido de la prueba y aceptaron voluntariamente su inclusión en ella.

## VI<sub>2</sub>. - Técnicas empleadas. -

1. - Valoración diacrónica de la sintomatología psicótica: Con el fin de seguir de forma longitudinal las variaciones de la sintomatología clínica de nuestros pacientes psicóticos, hemos empleado una adaptación de la escala de HARGREAVES (1968). Este tipo de estudios, cotejando --tal como se observa en las gráficas-- la sintomatología clínica, la dosis de neuroléptico y las variaciones de la curva de prolactina, ya fué realizada por diversos autores (FANG, MELTZER), adaptando la escala diseñada por HARGREAVES. Tiene la ventaja de que permite, una vez diagnosticado el enfermo, una observación sistemática y objetiva --naturalmente con el margen de apreciación subjetiva que tienen todas las escalas en psiquiatría-- y centrada en los datos más relevantes de la psicopatología del paciente psicótico.

Consta de ocho ítems, evaluados de uno a nueve (cero=ineistencia), y que resumen la exploración del lenguaje --ansiedad, organización formal, delirios--; comportamiento --ansiedad, psicoticismo--; paranoidismo y contacto interpersonal. Cada ítem lleva asignados tres niveles de intensidad: baja 1-3, media 4-6 y alta 7-9, dependiendo del grado de intensidad psicopatológica de cada ítem explorado.

Su expresión desarrollada es la siguiente:

### 1. - Lenguaje --ansiedad--

- Baja 1-3. No la evoca voluntariamente.
- Media 4-6. Habla ocasionalmente de temores verbales. Intenta reasegurarse.
- Alta 7-9. La mayor parte de los contenidos verbales son de temor y angustia.

### 2. - Lenguaje --organización formal--

- Baja 1-3. Comprensible aún con divagaciones.
- Media 4-6. Difícil de seguir, experimenta cambios, distracciones, pérdida de asociaciones.

Alta 7-9. Sentencias incoherentes. Bloqueos. Neologismos.

3.- Lenguaje --delirios--

Baja 1-3. Sentencias extrañas.

Media 4-6. Ideas deliroides.

Alta 7-9. Ideas delirantes. Síndrome alucinatorio-delirante.

4.- Comportamiento --ansiedad--

Baja 1-3. Ansiedad. Temor.

Media 4-6. Expresión torturada. Tensión muscular.

Alta 7-9. Agitación.

5.- Comportamiento --psicoticismo--

Baja 1-3. Comportamiento peculiar. Excentricidades, que no indican trastornos del pensamiento.

Media 4-6. Comportamiento bizarro, simbólico. Ligera catatonía.

Alta 7-9. Manerismos. Rigidez catatónica. Automatismos alucinatorios.

6.- Comportamiento --motor--

Baja 1-3. Inquietud ocasional.

Media 4-6. Inquietud moderada.

Alta 7-9. Muy inquieto.

7.- Paranoia

Baja 1-3. Existencia de algunas sospechas vagas.

Media 4-6. Sospechas sin evidencia de delirio.

Alta 7-9. Verbaliza delirio paranoide espontáneamente.

8.- Contacto interpersonal

Baja 1-3. No le gusta estar con otros pero responde a su aproximación.

Media 4-6. Evita el contacto mucho tiempo o de forma selectiva.

Alta 7-9. Conducta autista.

2.- Estudio de los niveles de prolactina. - Se procedió, gracias a la colaboración del Departamento de Isótopos de nuestro Hospital, a la determinación de las cifras de prolactina a través de

radioinmunoensayo.

Expondremos, sucintamente, la historia de esta técnica y sus principios generales, así como su aplicación en la determinación de prolactina.

Los pioneros del desarrollo del radioinmunoensayo fueron BERSON y YALLOW al descubrir, en el plasma sanguíneo de los diabéticos tratados con insulina, una globulina unida a la misma y que definieron como anticuerpo anti-insulina. Este anticuerpo tenía capacidad para unirse a insulina marcada con  $^{131}$  in vitro, desplazándose esta hormona al añadir al medio insulina sin marcar (fría). Aumentando la concentración de esta última, disminuía la cantidad de insulina marcada unida al anticuerpo, lo que demostraba que el desplazamiento originado por la insulina sin marcar era una función cuantitativa de su concentración. Estos resultados llevaron a concebir una técnica muy refinada para la valoración de la concentración de insulina en el plasma sanguíneo.

Una vez demostrada la gran importancia práctica de los trabajos de BERSON y YALLOW, numerosos investigadores aplicaron la base de esta técnica al estudio de valoración de otras hormonas.

La reacción básica que se produce en todo radioinmunoensayo es la siguiente: El antígeno marcado Ag reacciona reversiblemente con el anticuerpo Ac formando el complejo soluble antígeno marcado-anticuerpo ( $Ag^* - Ac$ ). El mismo antígeno sin marcar, Ag, compete con el marcado en la reacción con el anticuerpo para dar el complejo soluble antígeno-anticuerpo ( $Ag - Ac$ ).

Con el fin de separar fácilmente el antígeno libre marcado del ligado al anticuerpo, se insolubiliza el complejo antígeno-anticuerpo por medio de procedimientos químicos o inmunológicos, en forma

de un precipitado que puede separarse del sobrenadante que contendrá el antígeno no marcado libre.

El antígeno marcado contiene átomos de un isótopo radioactivo en sus moléculas, lo que va a permitir detectar, contando la radioactividad del precipitado, qué tanto por ciento de su radioactividad total se ha unido al anticuerpo.

La terminología utilizada es: F (free), % de radioactividad correspondiente al antígeno marcado libre; B (Bound), % de radioactividad correspondiente al antígeno marcado unido al anticuerpo, T (Total), radioactividad total correspondiente al antígeno unido y libre.

En todo ensayo se utiliza una serie de diluciones de antígeno sin marcar en concentraciones bien definidas (antígeno standard) y en los tubos restantes las muestras a valorar; los volúmenes en ambos han de ser idénticos. En todos los tubos de ensayo, la cantidad de antígeno marcado que se añade debe ser constante.

Esquemáticamente, y en términos generales, el proceso se desarrolla en dos series de tubos: la primera serie muestra los componentes iniciales de la reacción y la segunda los productos finales --representados por F y B--. Los tipos de reacciones pueden ser de diferentes clases: ej. todo el antígeno marcado reacciona con el anticuerpo, o bien adiciones de diferentes concentraciones de antígenos sin marcar producen uniones de Ag y Ag\* con el Ac según la relación entre sus respectivas concentraciones, es decir, según la relación  $Ag/Ag^*$  y como en todos los tubos la concentración de  $Ag^*$  es constante, la fracción B/F será función de la concentración de Ag (concentración de los standards o muestras a valorar).

Cada tubo correspondiente a una concentración del standard dará una relación distinta de B/F, lo que va a permitir la construc-

ción de una gráfica que correlacione diferentes concentraciones de antígeno no marcado con sus respectivos valores de B, F y B/F. Estas gráficas se denominan "curvas standards".

La cantidad de antígeno presente en una muestra a valorar se podrá obtener por comparación de la radioactividad presente en el tubo correspondiente (en forma de B, F o B/F) y las radioactividades obtenidas en la curva standard. A cada valor de B, F o B/F, le corresponderá una cantidad determinada de la concentración del antígeno.

Se han desarrollado diversas formas de representar las curvas standards, cada una de ellas ofrece ventajas y limitaciones. Usando un sistema de ejes cartesianos, en el eje de abscisas se representa la dosis variable (concentración de antígeno no marcado) en escala lineal o logarítmica, siendo esta última la más frecuentemente usada pues permite distancias determinadas para cada factor de dilución del standard, independientemente de las unidades empleadas. La variable que se representa en el eje de ordenadas varía según los diversos autores.

YALLOW y BERSON, siguiendo la linealización introducida por SCATCHARD para interacciones de pequeñas moléculas, representaron la relación B/F. Otra forma más frecuente es la representación de B/T o de  $\frac{B/T}{(B/T)_0} = \frac{B}{B_0}$ .

Esta última (B/T)<sub>0</sub> expresa la fracción de radioactividad ligada y total en los tubos en los que no hay antígeno no marcado (unión del Ac al Ag\*, tubos "cero"), y se toma como 100%. B/T expresa la fracción de radioactividad ligada y total del precipitado obtenido en la muestra y B<sub>0</sub> la radioactividad ligada en los "tubos cero". Tanto el numerador como el denominador se les resta la radioactividad de los tubos que no se les ha añadido anticuerpo específico (tubos blanco, radioactividad no específica).

Si en esta representación el eje de abscisas está en escala logarítmica, se obtienen curvas sigmoideas parcialmente linealizadas.

Con el fin de linealizar totalmente la curva se aplican técnicas de regresión lineal, basadas en los trabajos de BLISS y FINNEY y para automatizar los resultados se usó una transformación logarítmica según la fórmula:

$$\text{Logit } Y = \text{Loge } \frac{Y}{100-Y} \text{ siendo } Y = \frac{B/T}{(B/T)_0} = \frac{B}{B_0}$$

Las rectas obtenidas así, son perfectamente lineales entre los valores de B/T comprendidos entre 10 y 90%.

Lo dicho hasta aquí es el fundamento del método utilizado; sólo nos resta añadir que al estar, en el Departamento de Isótopos, standarizada la técnica mediante el uso de kits, los pasos prácticos a seguir fueron: incubación, entre 16-24 horas, a temperatura ambiente de la problactina con el anticuerpo específico; agitación, entre 1-2 horas, con el inmunoabsorbente, formándose anticuerpos antigamma fijados en celulosa; centrifugación y conteo del precipitado por un contador gamma.

Los resultados de las curvas están expresados en  $\mu\text{U/tubo}$ , teniendo en cuenta que los valores se refieren a 0,050 ml. de suero la concentración en  $\mu\text{U/ml}$ . se obtiene multiplicando por el factor 20.

En nuestro caso las cifras normales standard fueron: 138-256  $\mu\text{U/ml}$ .

3.- Tomas. - Las tomas de sangre para las determinaciones se realizaron entre 8,45-9 a.m., una hora después de despertar. Para corregir el efecto stress producido por el pinchazo, se realizaba a través de una cánula, insertada en el antebrazo, y conectada

a un goteo de solución salina fisiológica. La primera determinación se realizaba a los 30' de la inserción de la cánula. El resto de determinaciones tenían lugar en esta sustancia: -30', 0', 30', 60', 90' los días con estímulo TRH; -30', 0' días de determinaciones basales.

El test de estimulación con TRH se realizó mediante la inyección de 300 mgr. de TRH-Prem, entre los tiempos 0' y 20', siendo la proporción de incremento de 1:6 en el día 0 y de 1:5 en el día 17 de la prueba, valores ambos estandarizados para el grupo control.



### VI<sub>3</sub>. - Tratamiento Estadístico de los Datos

1. - Estudio de los niveles basales de prolactina: Con el fin de obtener un conocimiento ordenado de los niveles basales de prolactina en los tres grupos establecidos, se describen (TABLA I) los valores medios de prolactina, en el día 0 de la prueba, en cada uno de los grupos. Se indican, además, las desviaciones típicas asociadas a cada uno de los valores medios.

Los niveles de significación de las diferencias entre estos valores se han analizado mediante el test de la T de Student (TABLA II).

Para corroborar los resultados obtenidos, y ante la importancia que el estudio de los valores basales de prolactina tiene --según se indicó previamente--, hemos utilizado también el análisis de la varianza para un solo factor (TABLA III) y la prueba de Newman-Keuls de comparación múltiple, para obtener conclusiones parciales respecto a los valores basales de prolactina (TABLA IV).

2. - Valoración de la respuesta de prolactina tras la administración de clorpromazina: Para estudiar de forma ordenada la relación entre los diferentes grupos, los días de tratamiento y las dosis medias de clorpromazina, se han extraído las medias y desviaciones típicas de cada grupo (TABLA I).

Para analizar las posibles diferencias existentes entre niveles de prolactina, en función de los grupos establecidos y del día de tratamiento, se ha realizado análisis de la varianza para dos factores (TABLAS V y VI).

3. - Para estudiar la respuesta de la prolactina ante el estímulo con TRH se analizó, en primer lugar, el incremento proporcional de los niveles de prolactina a los veinte minutos del estímulo con TRH en los días 0 y 17 de la prueba (TABLA VII). Se eligió el minuto

veinte por ser el punto máximo de respuesta y los días 0 y 17 por no existir, en esas fechas, estímulo concomitante de clorpromazina.

Con el fin de valorar, en forma global, la existencia de posibles diferencias, ante el estímulo TRH, aplicamos un análisis de varianza para dos factores (TABLA VIII). Para obtener conclusiones parciales respecto a los valores obtenidos de prolactina - aplicamos una prueba de Newman-Keuls de comparación múltiple (TABLA IX). A la hora de tomar valores de prolactina, como los valores basales eran diferentes en cada individuo y grupo, para tener una comparación real se estableció entre los incrementos - de dicha hormona (nivel PRL-20')-(nivel PRL-0')= incremento (TABLA VII). Y no con sus valores medios absolutos.

4.- La correlación existente entre los niveles de prolactina, en el grupo de enfermos esquizofrénicos agudos, y la puntuación en la escala de psicoticismo de Hargreaves, durante los días de tratamiento con clorpromazina, se ha realizado cuantificando los coeficientes de correlación de Pearson (fig. 1) y el ajuste mediante una línea de regresión ( $r_{12,3}$ ) (Fig. 1).

Ante la posibilidad de existencia de subjetividad, cuantificada en la escala de psicoticismo, y para su corrección, se ha utilizado un coeficiente de correlación ordinal de Spearman, comparando los resultados obtenidos (TABLA X).

También se ha relacionado la mejoría clínica (mejoría discreta  $\geq 3$ ; mejoría evidente  $\leq 3$ ) con el incremento de los valores de prolactina entre el día 0 y 3, bajo el estímulo con clorpromazina (TABLA XI). Las diferencias en este caso se han estudiado también mediante el test de la t de Student (TABLA XI).

Para ver si la correlación entre niveles de prolactina y psicoticismo difiere según el día de tratamiento, comparamos, a -

continuación, los coeficientes de correlación obtenidos en los días 0, 3, 9 y 14 (fig. 1). Se ha asignado una mayor validez a los datos obtenidos sacando conclusiones parciales respecto a las modificaciones de los niveles de prolactina y psicoticismo, realizando un análisis de varianza para un solo factor y la prueba de Newman-Keuls de comparación múltiple (TABLAS XII-XIII y XIV-XV respectivamente).

## VII. - RESULTADOS

VII<sub>1</sub>. - Valores obtenidos.

VII<sub>2</sub>. - Gráficas

VII<sub>3</sub>. - Resultados del análisis estadístico.

1. - Tablas.

2. - Resultados y comentario.

**VII,.- VALORES OBTENIDOS**

## CONTROL № 1

DIA PRL ( $\mu$ U/ML)	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	202	270	1.746	1.344	1.098	616
3	424	344				
9	372	424				
14	778	817				
17(TRH)	332	330	1.308	1.160	580	574

## CONTROL № 2

DIA PRL ( $\mu$ U/ML)	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	498	494	1.669	1.585	1.247	927
3	819	777				
9	490	449				
14	714	702				
17(TRH)	551	621	1.487	1.178	871	673

## CONTROL № 3

DIA PRL uU/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	300	240	1.000	880	590	400
3	350	280				
9	280	180				
14	440	360				
17 (TRH)	280	192	1.120	1.000	480	300

## CONTROL № 4

DIA PRL uU/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	171	128	1.266	928	462	273
3	149	153				
9	165	159				
14	150	169				
17 (TRH)	158	172	1.072	812	318	268

## CONTROL № 5

DIA PRL ( $\mu$ U/ML.)	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	227	200	1.373	1.116	712	501
3	268	237				
9	155	130				
14	181	178				
17(TRH)	209	215	1.642	1.330	777	491

## CONTROL № 6

DIA PRL ( $\mu$ U/ML.)	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	104	108	1.135	628	431	355
3	99	121				
9	92	78				
14	93	66				
17(TRH)	80	96	884	510	255	158



## CONTROL N 7

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	60	59	718	618	331	155
3	110	102				
9	101	138				
14	133	100				
17 (TRH)	261	179	903	683	423	256

## CONTROL № 8

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	120	192	1.828	1.432	826	364
3	212	176				
9	256	252				
14	170	152				
17 (TRH)	134	174	990	804	520	402

## CONTROL № 9

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	178	108	1.121	1.555	969	480
3	284	153				
9	288	193				
14	199	182				
17(TRH)	188	112	1.187	1.478	1241	368

## CONTROL № 10

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	147	141	290	348	252	286
3	201	250				
9	139	136				
14	158	98				
17(TRH)	178	179	448	374	267	232

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 1

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	121	137	572	497	400	298
3	449	448				
9	334	303				
14	366	389				
17(TRH)	195	187	634	558	347	319

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 2

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	313	319	1.426	620	456	396
3	404	411				
9	436	380				
14	349	345				
17(TRH)	272	243	1.561	1.360	405	371

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 3

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	359	376	798	986	578	311
3	569	709				
9	122	106				
14	1165	1165				
17(TRH)	187	169	1.317	966	800	522

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 4

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	208	165	1.140	1.077	799	439
3	222	213				
9	315	346				
14	391	451				
17(TRH)	264	297	1.461	1.152	787	475

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 5

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	104	107	348	303	224	173
3	555	458				
9	324	348				
14	290	384				
17(TRH)	151	157	783	648	332	244

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 6

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	97	92	1.045	859	567	335
3	1097	1050				
9	1107	924				
14	1205	1115				
17(TRH)	162	264	3.299	3.148	1309	816

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 7

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	169	155	876	790	259	294
3	245	316				
9	270	476				
14	369	294				
17(TRH)	251	190	1.487	1.377	770	392

## ESQUIZOFRENIA AGUDA № 8

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	111	92	1.534	1.548	689	437
3	387	521				
9	597	796				
14	900	1005				
17(TRH)	136	113	2.074	1.376	702	460

## ESQUIZOFRENIA AGUDA nº 9

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	34	46	643	634	328	156
3	503	491				
9	644	994				
14	286	284				
17 (TRH)	117	110	1.660	1.402	666	511

## ESQUIZOFRENIA AGUDA nº 10

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	274	163	925	828	599	388
3	864	840				
9	838	646				
14	574	439				
17 (TRH)	106	101	1.153	843	538	355

## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 11

DIA PRL $\mu$ U/ML	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	250	310	940	780	580	320
3	400	230				
9	460	450				
14	1120	820				
17(TRH)	184	182	1.440	1.360	720	540

## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 12

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	193	154	1.789	1.484	341	413
3	325	351				
9	358	324				
14	384	374				
17(TRH)	131	130	1.386	1.386	525	361



## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 13

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	124	132	522	437	310	312
3	222	252				
9	132	163				
14	245	226				
17	114	116	642	567	314	230

## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 14

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	95	94	570	477	306	222
3	312	372				
9	174	152				
14	260	230				
17(TRH)	120	127	672	462	359	235

## ESQUIZOFRENIA CRONICA nº 15

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	58	64	822	605	328	190
3	370	466				
9	340	276				
14	86	95				
17 (TRH)	67	43	772	542	211	166

## ESQUIZOFRENIA CRONICA nº 16

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0 (TRH)	247	266	1.496	1.250	424	314
3	360	299				
9	483	463				
14	467	368				
17 (TRH)	202	213	2.082	2.018	282	271

## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 17

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	368	409	793	727	567	308
3	244	227				
9	331	288				
14	185	177				
17(TRH)	356	344	653	658	388	385

## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 18

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	500	600	1.040	1.280	1080	700
3	340	380				
9	400	300				
14	300	340				
17(TRH)	460	500	2.000	1.800	860	660

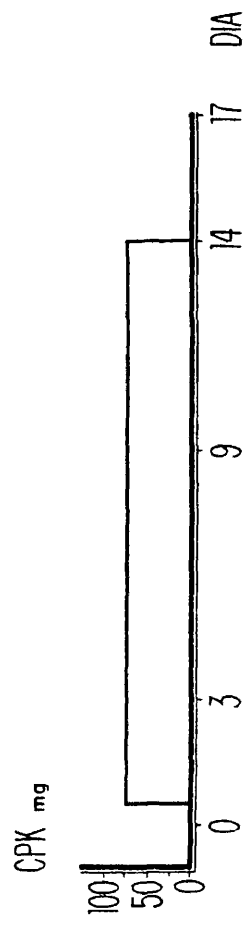
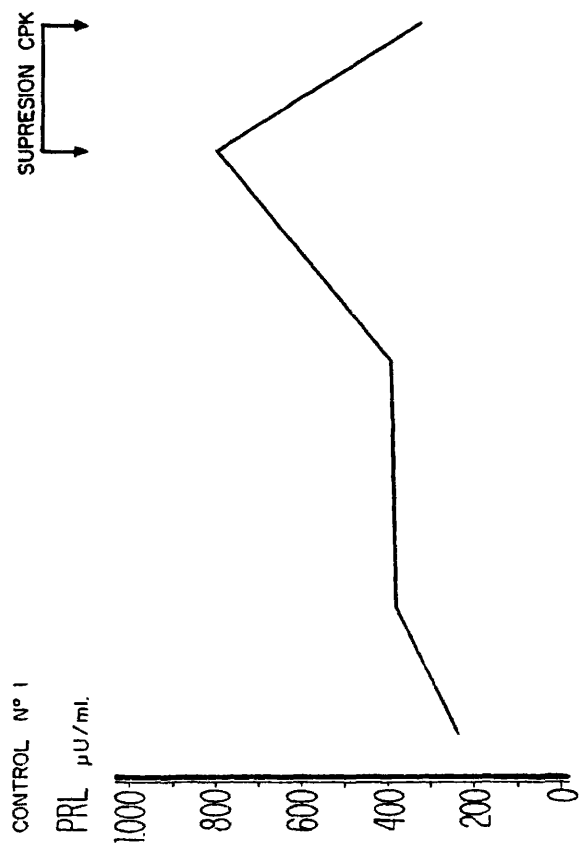
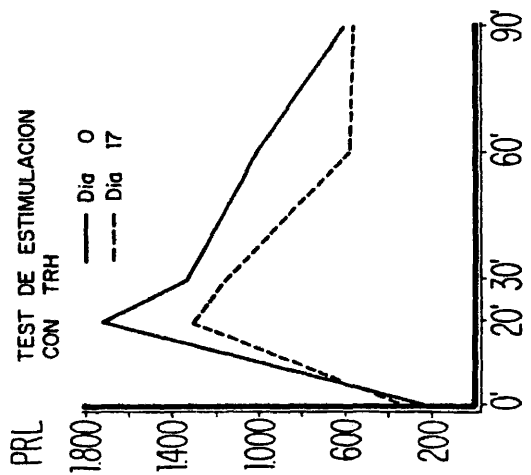
## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 19

DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	106	156	1.012	753	444	370
3	116	106				
9	183	160				
14	123	246				
17(TRH)	221	118	2.844	2.420	618	246

## ESQUIZOFRENIA CRONICA № 20

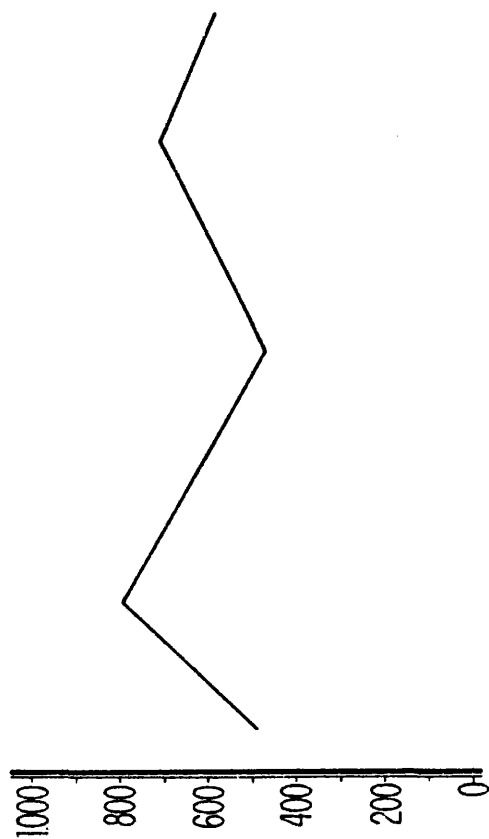
DIA PRL $\mu$ U/ML.	-30'	0'	20'	30'	60'	90'
0(TRH)	174	192	950	838	286	320
3	80	62				
9	124	210				
14	148	110				
17(TRH)	128	127	2.038	1.031	599	384

VII<sub>2</sub>. - GRAFICAS

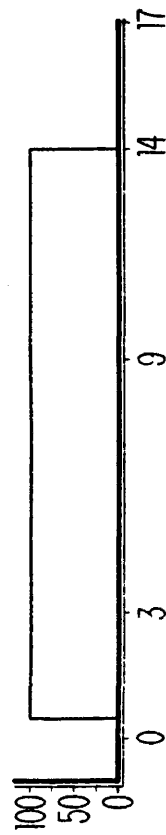


CONTROL N° 2

PRL  $\mu$ U/ml.



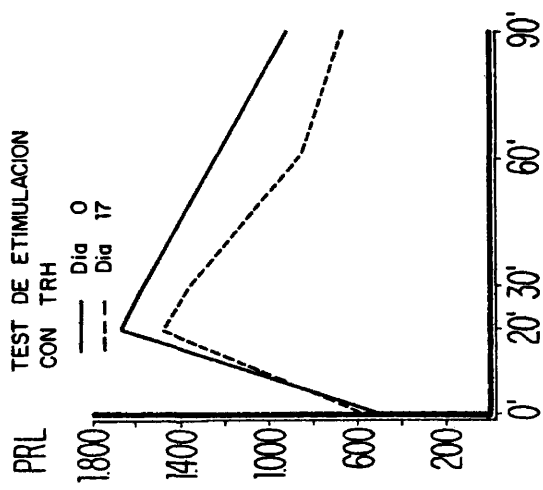
CPK mg



SUPRESION CPK

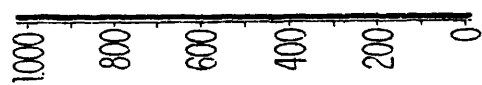
TEST DE ETIMULACION  
CON TRH

— Dia 0  
--- Dia 17

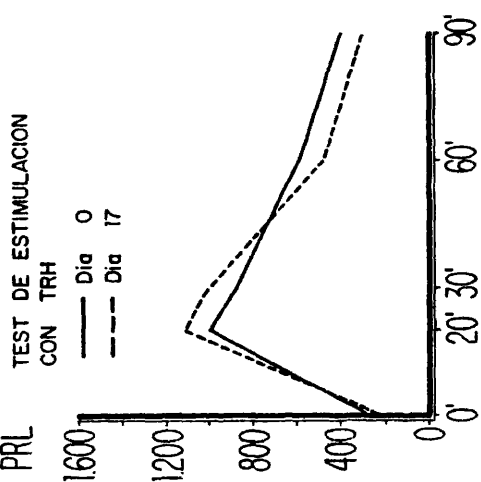


CONTROL Nº 3

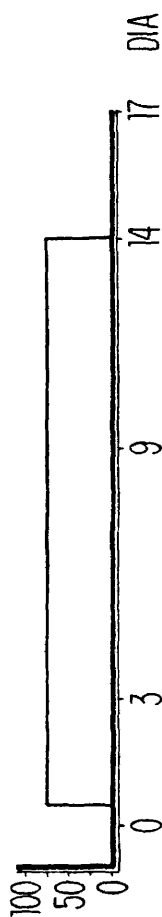
PRL  $\mu\text{U/ml}$



SUPRESION CPK



CPK mg

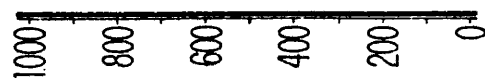


BIBLIOTECA



CONTROL N° 4

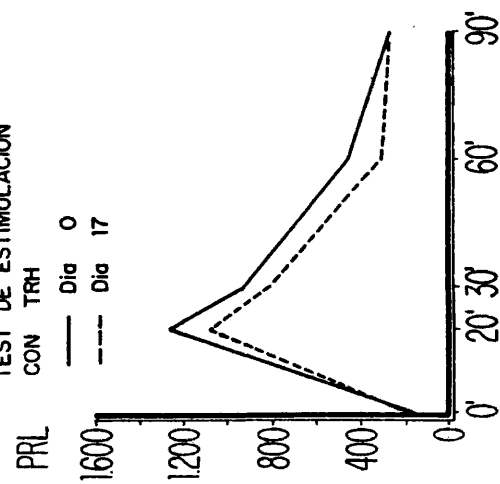
PRL  $\mu$ U/ml.



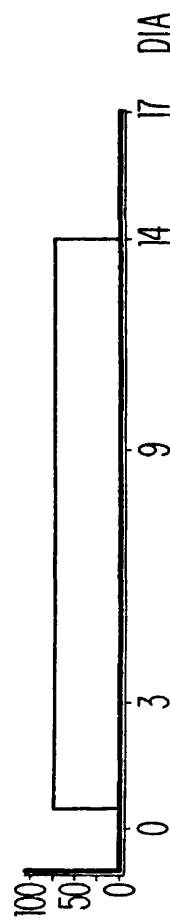
SUPRESION CPK

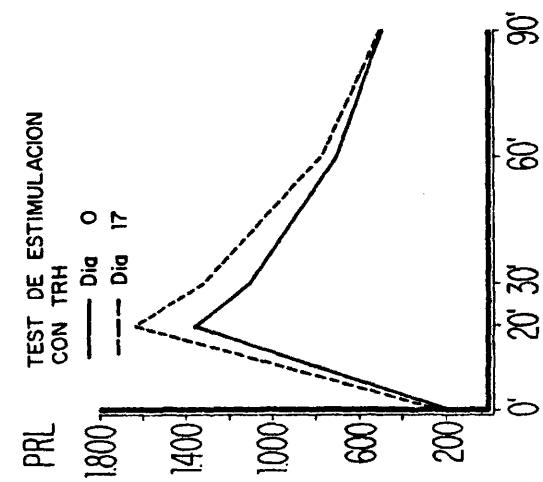
TEST DE ESTIMULACION  
CON TRH

— Dia 0  
--- Dia 17



CPK mg.

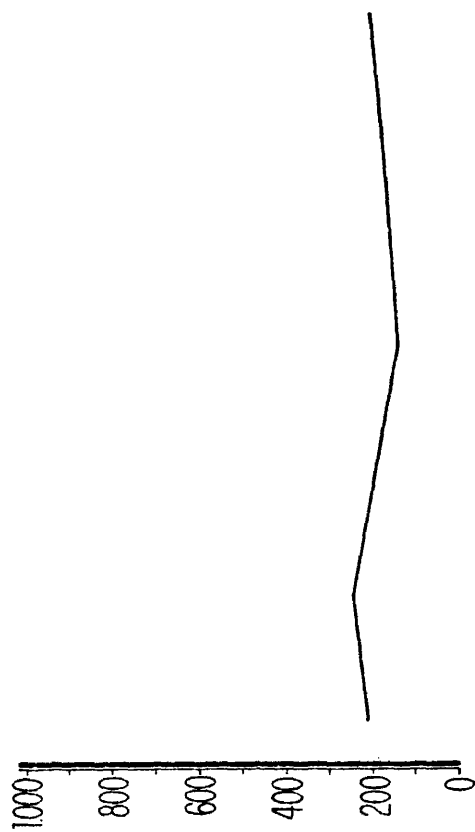




SUPRESION CPK

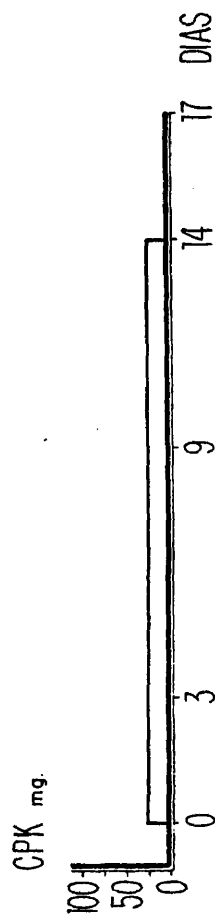
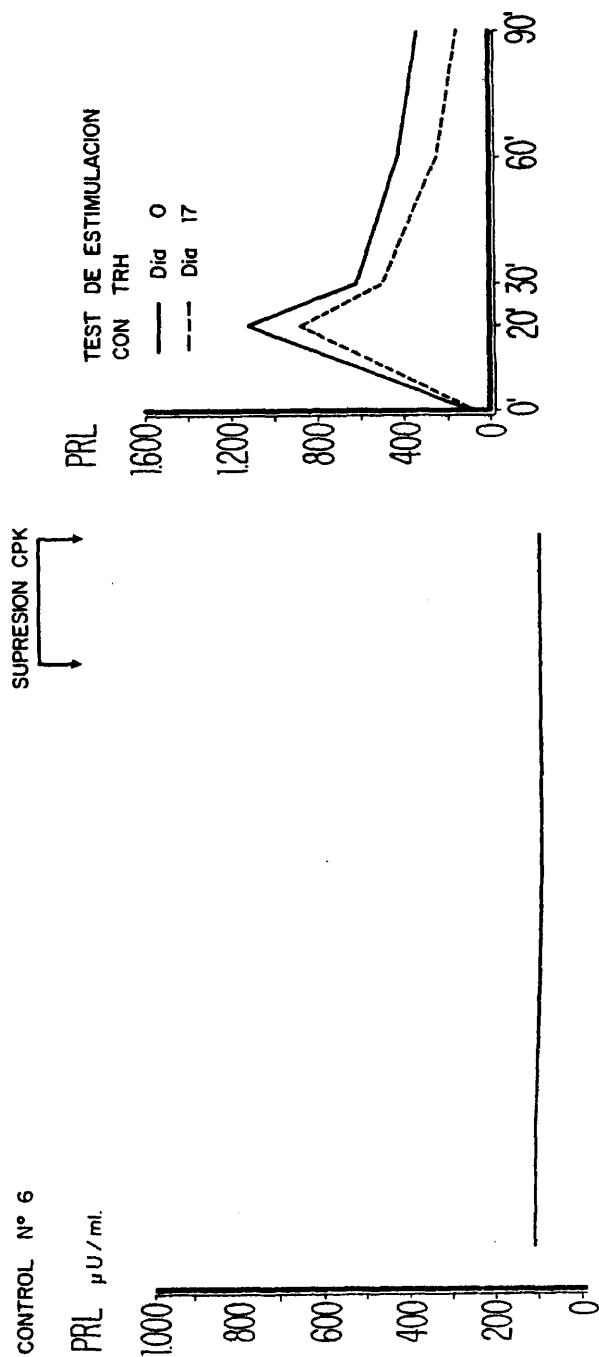
CONTROL N° 5

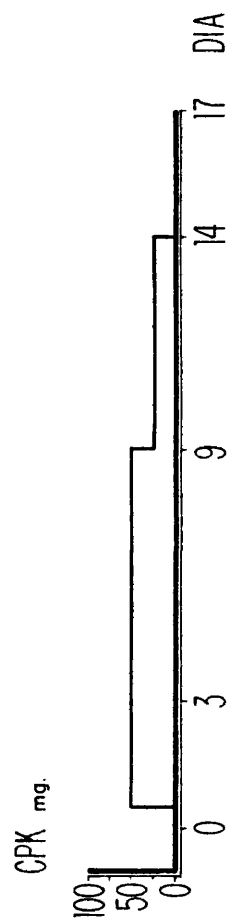
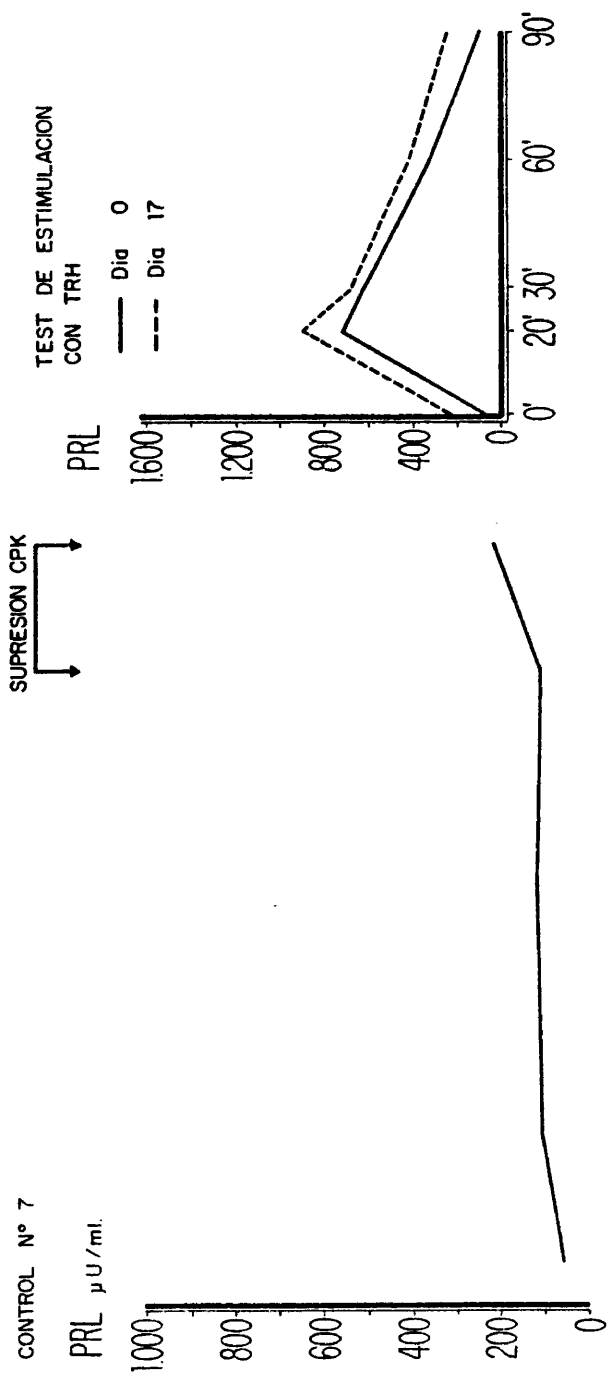
PRL  $\mu$ U/ml.



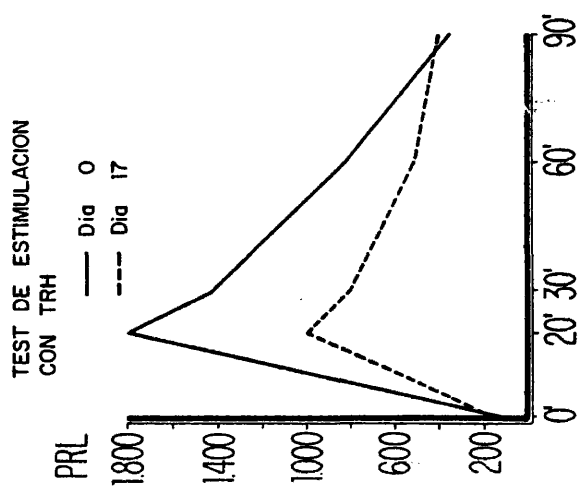
CPK mg.





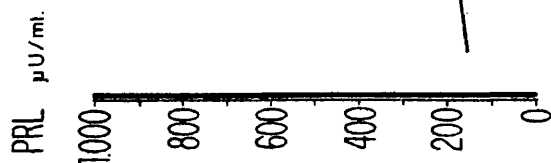


SUPRESION CPK



SUPRESION CPK

CONTROL N° 8

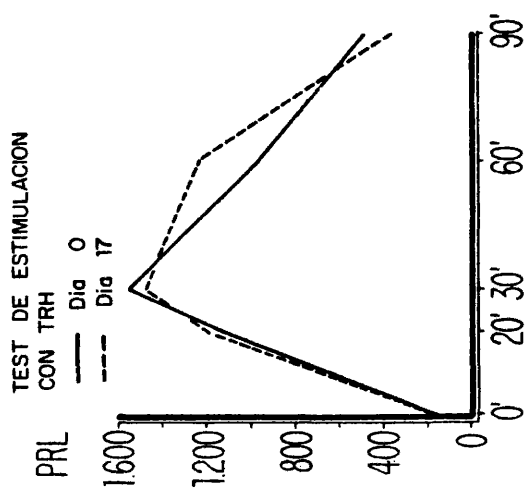
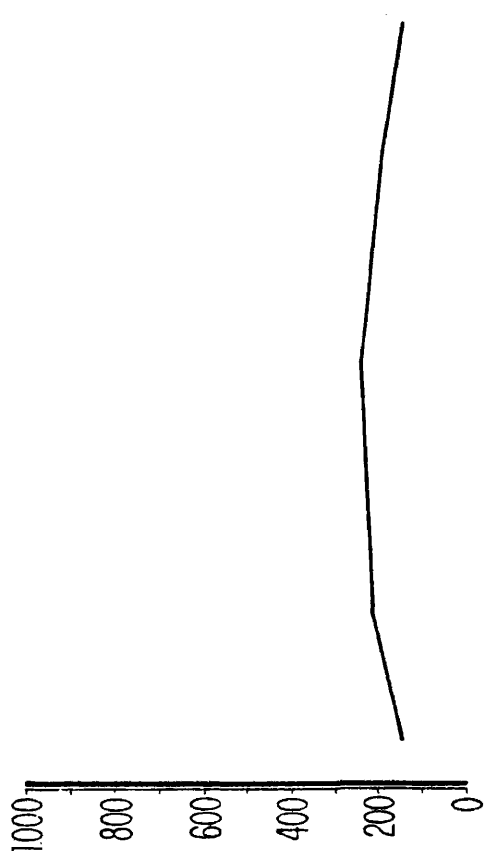


CPK mg.

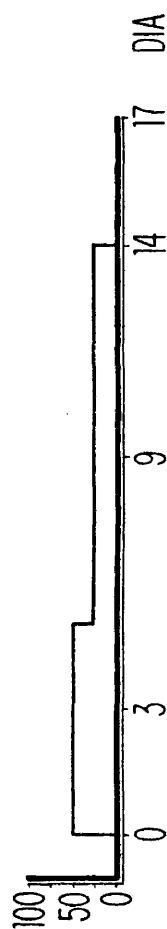


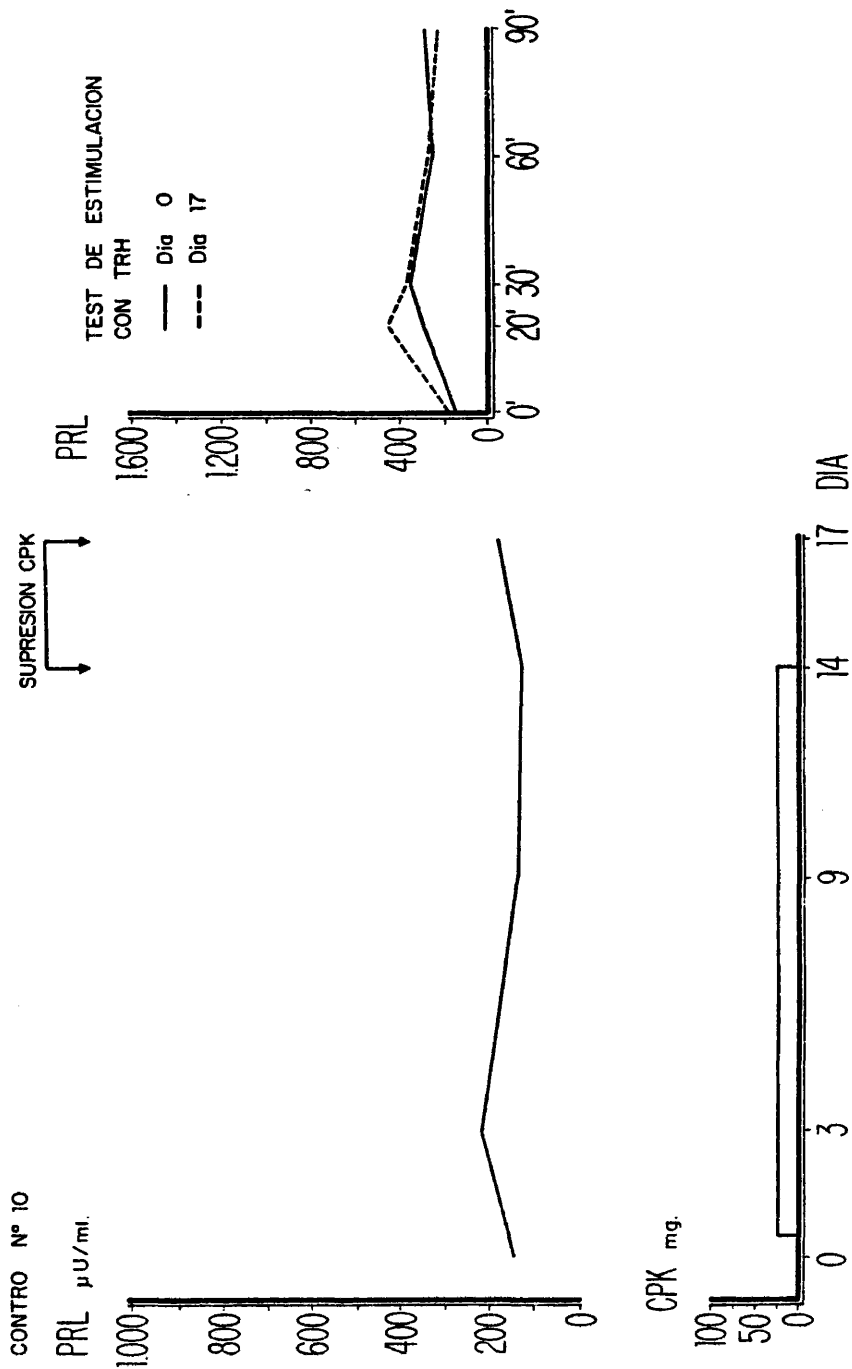
SUPRESION CPK

CONTROL n° 9  
PRL  $\mu$ U/ml.



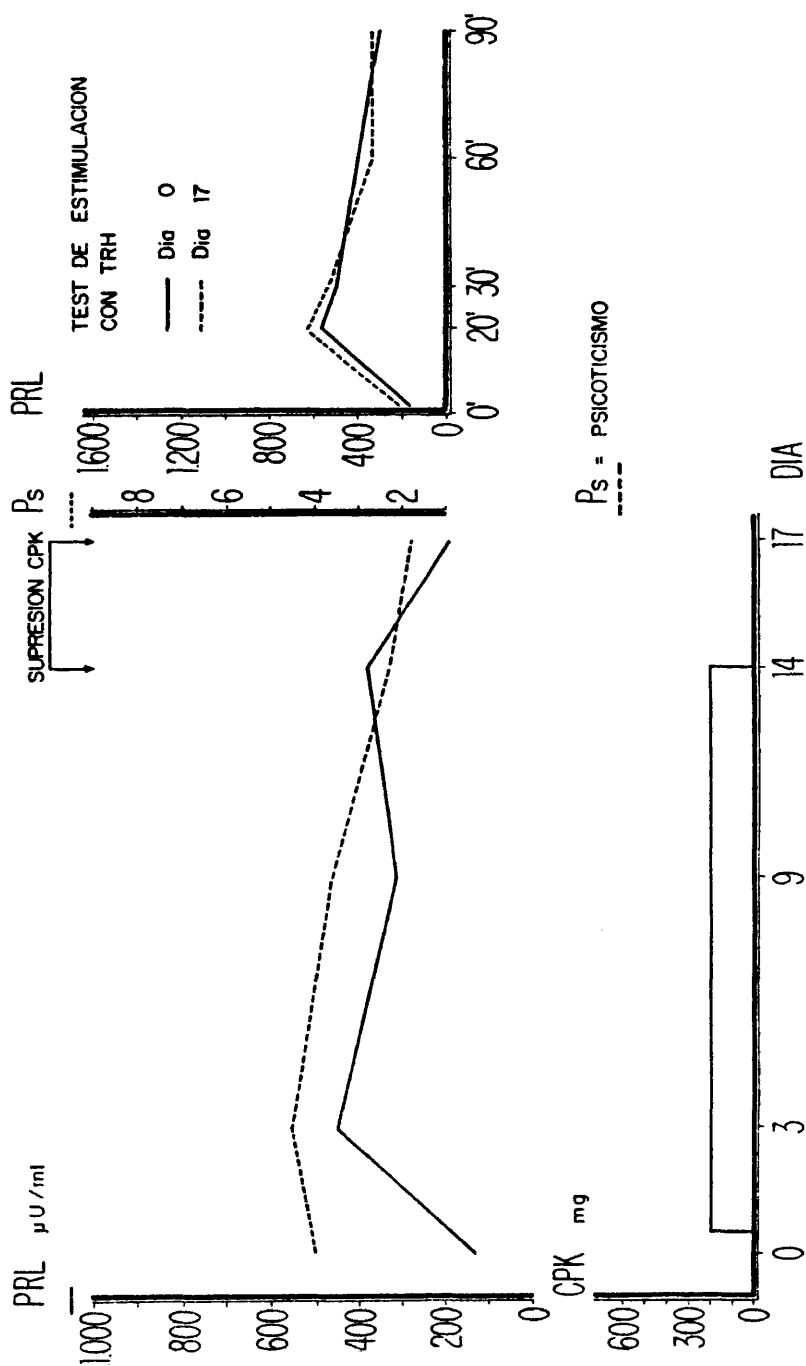
CPK mg.





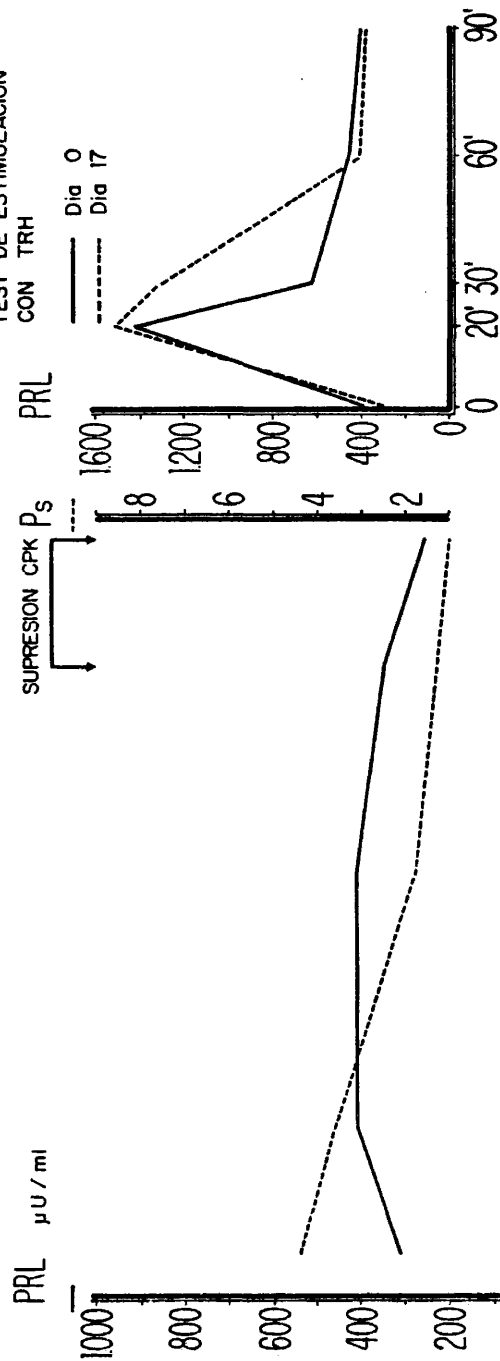
Paciente n° 1 - ESQUIZOFRENIA AGUDA

119

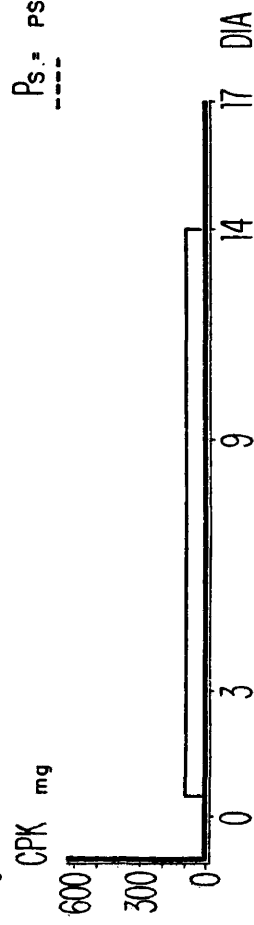




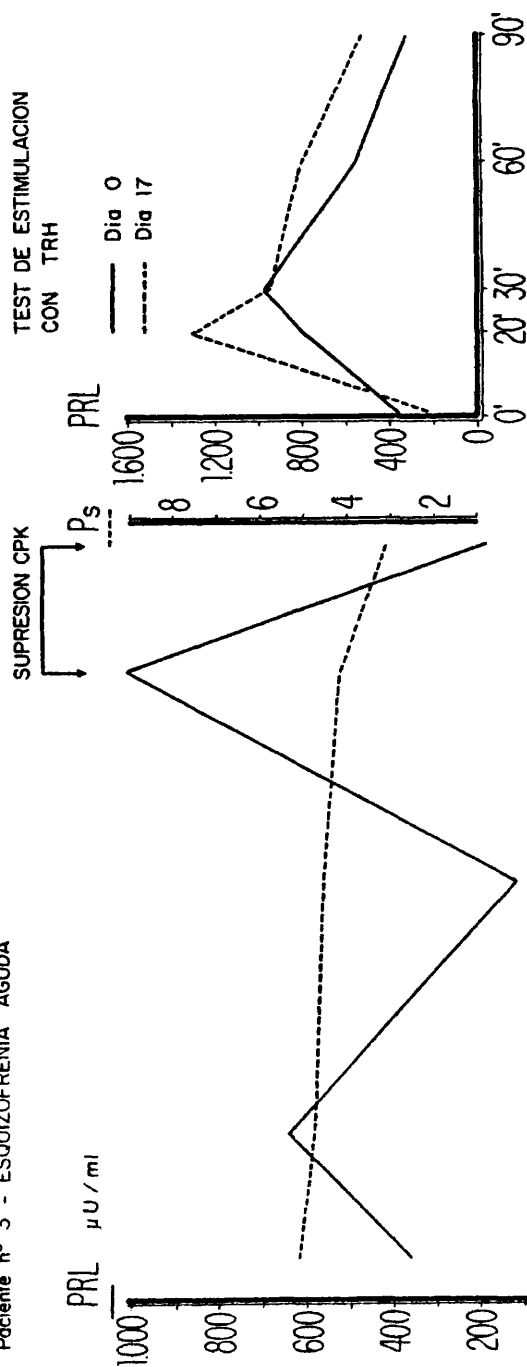
Paciente nº 2 - ESQUIZOFRENIA AGUDA



Ps. = PSICOTICISMO

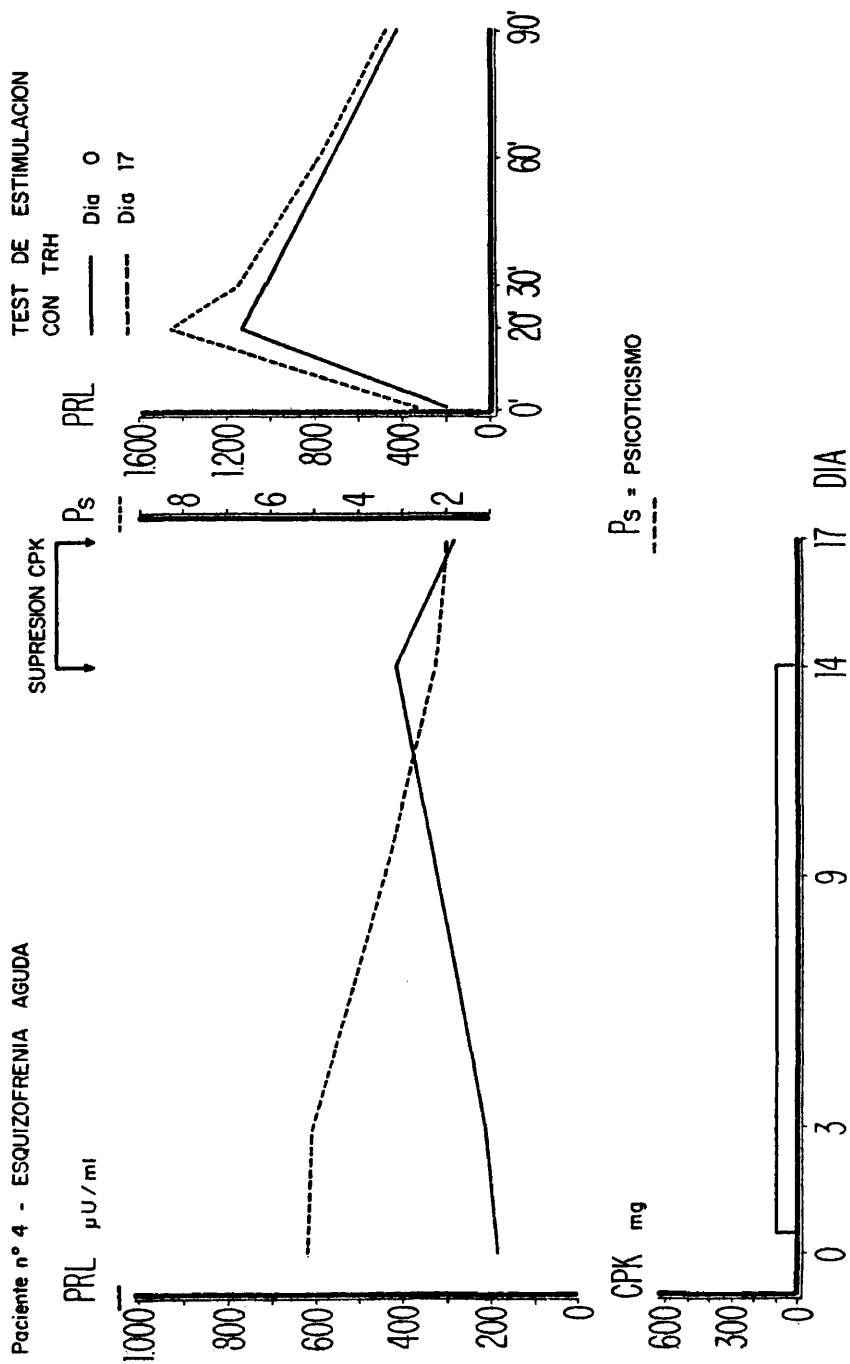


Paciente n° 3 - ESQUIZOFRENIA AGUDA



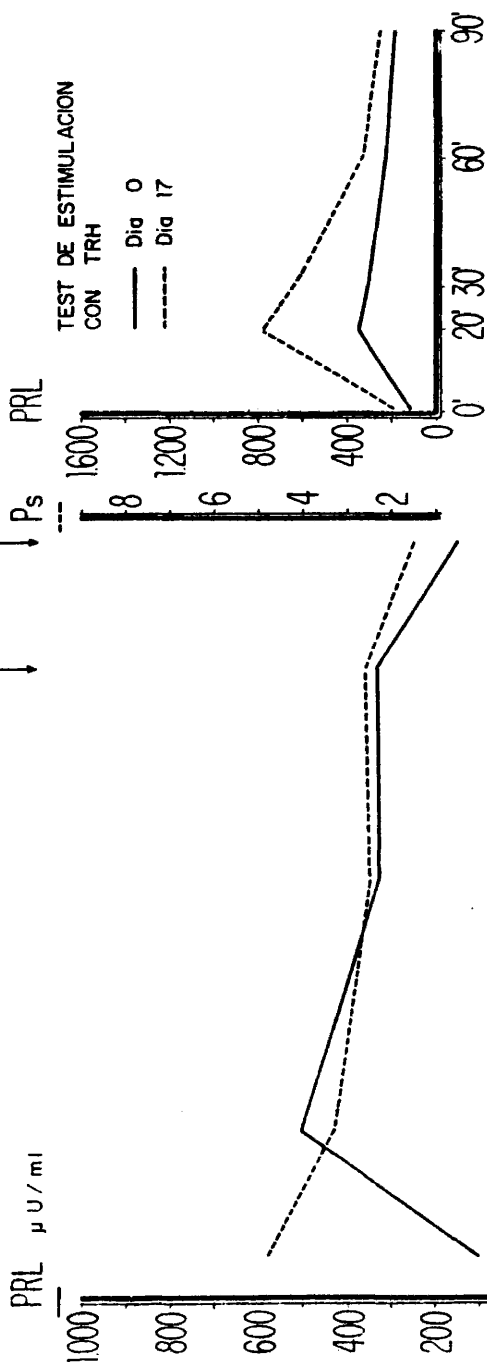
Ps = PSICOTICISMO





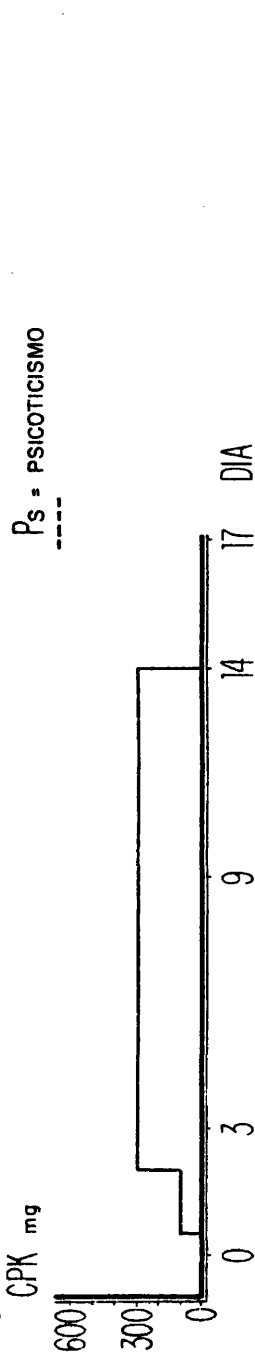
Paciente n° 5 - ESQUIZOFRENIA AGUDA

SUPRESION CPK

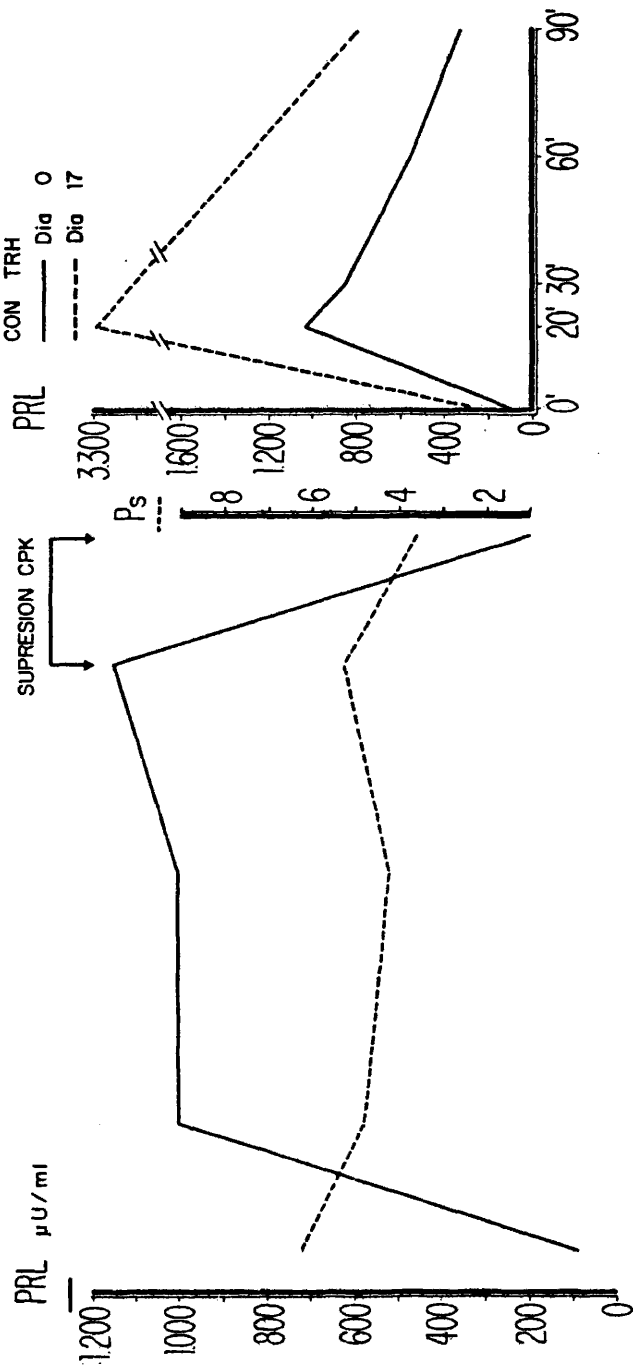


Ps = PSICOTICISMO

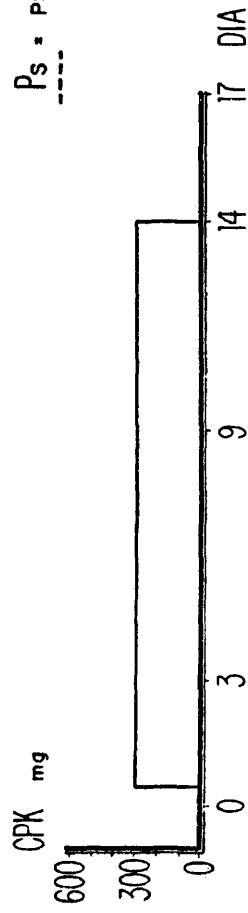
Ps



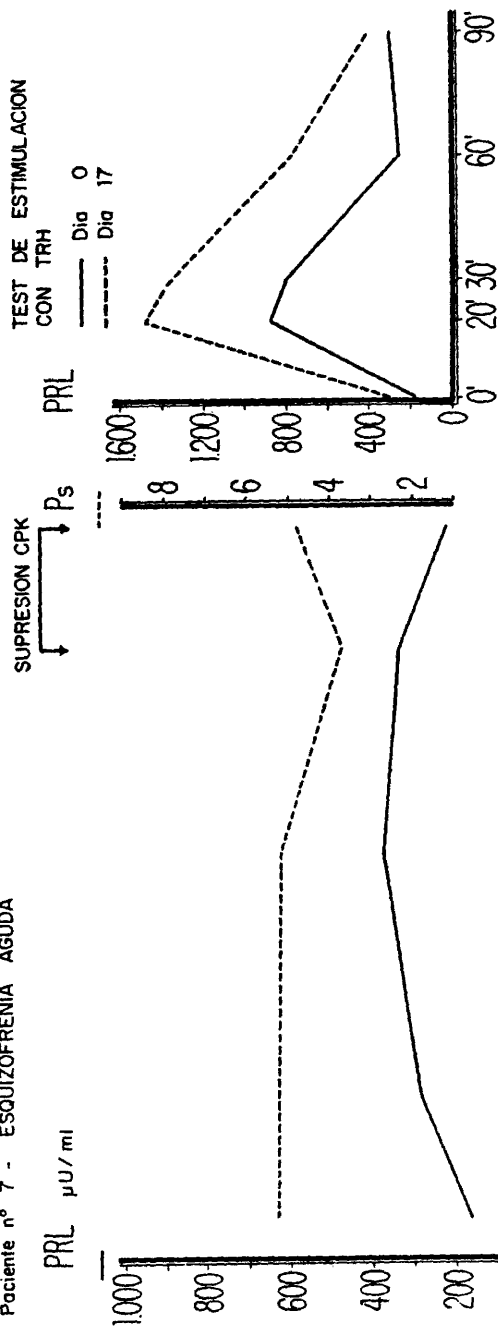
Paciente nº 6 - ESQUIZOFRENIA AGUDA

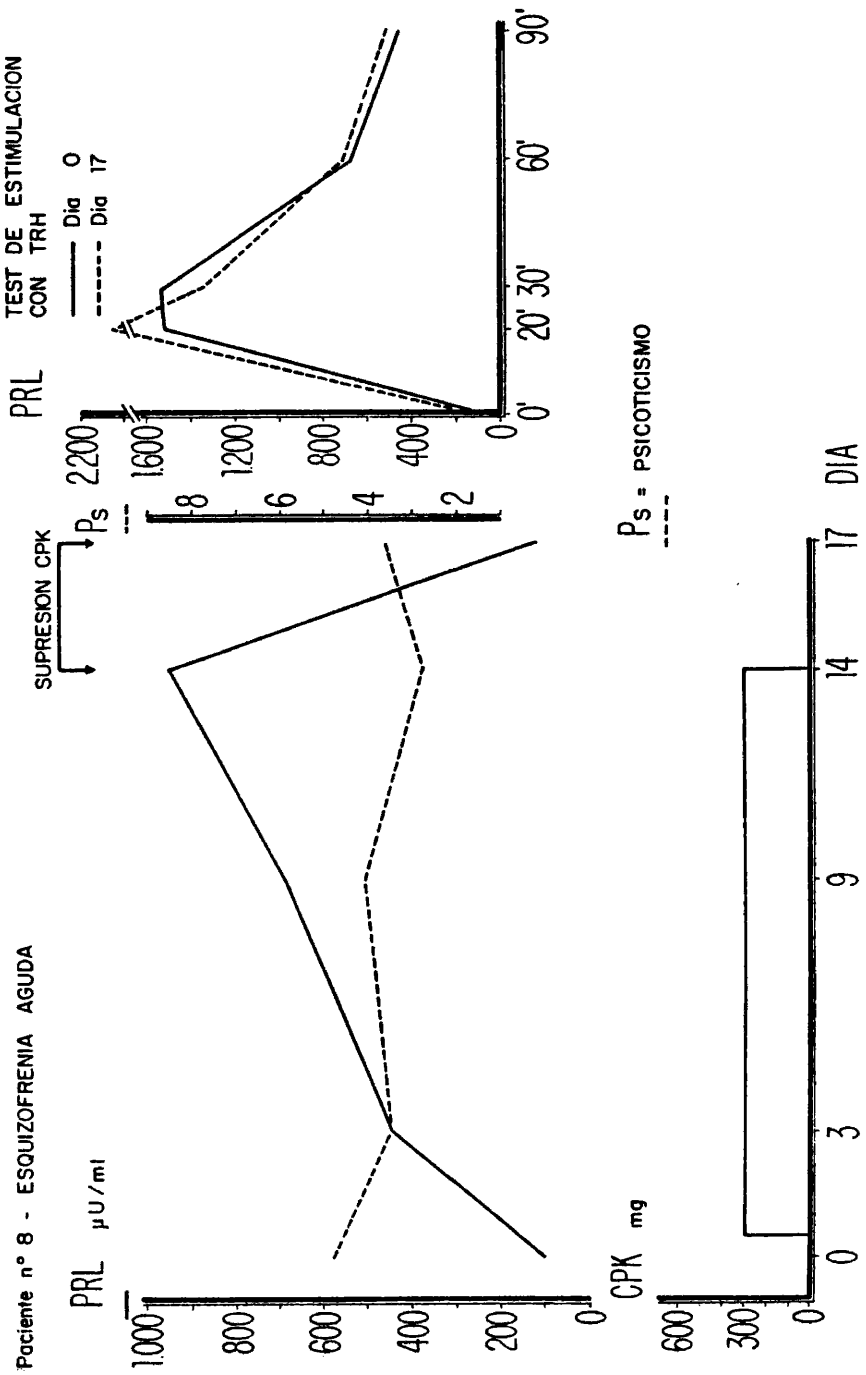


Ps = PSICOTICISMO

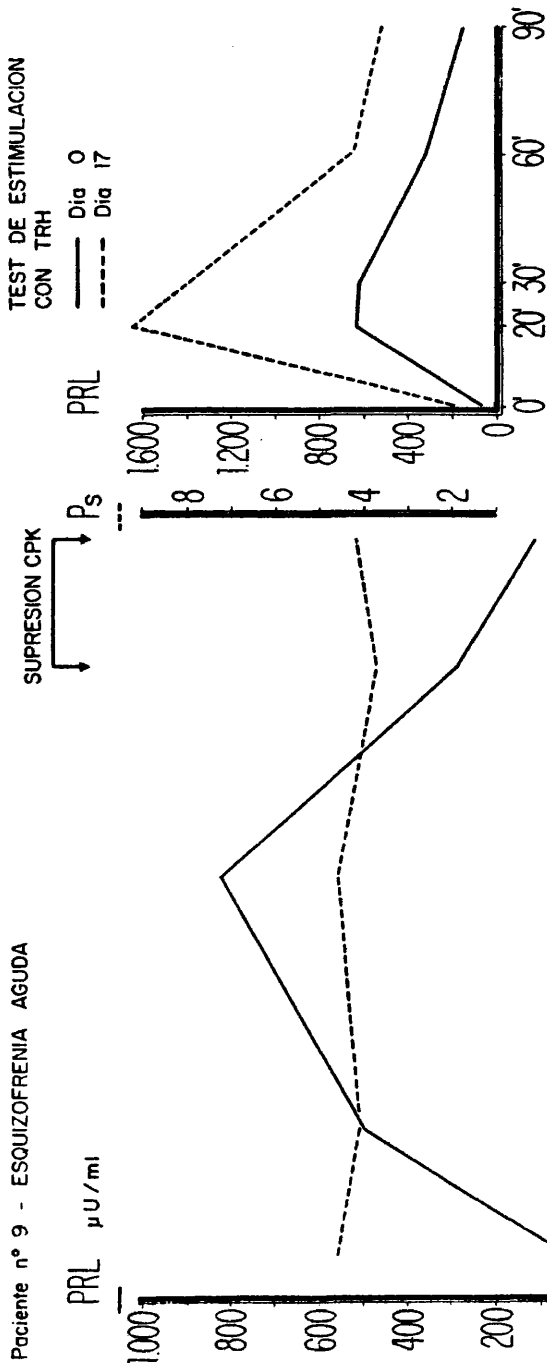


Paciente n° 7 - ESQUIZOFRENIA AGUDA

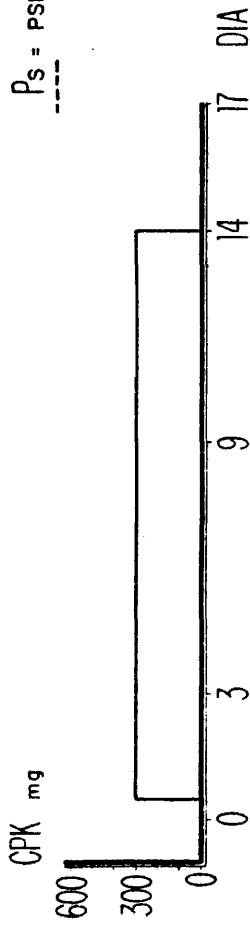




Paciente n° 9 - ESQUIZOFRENIA AGUDA

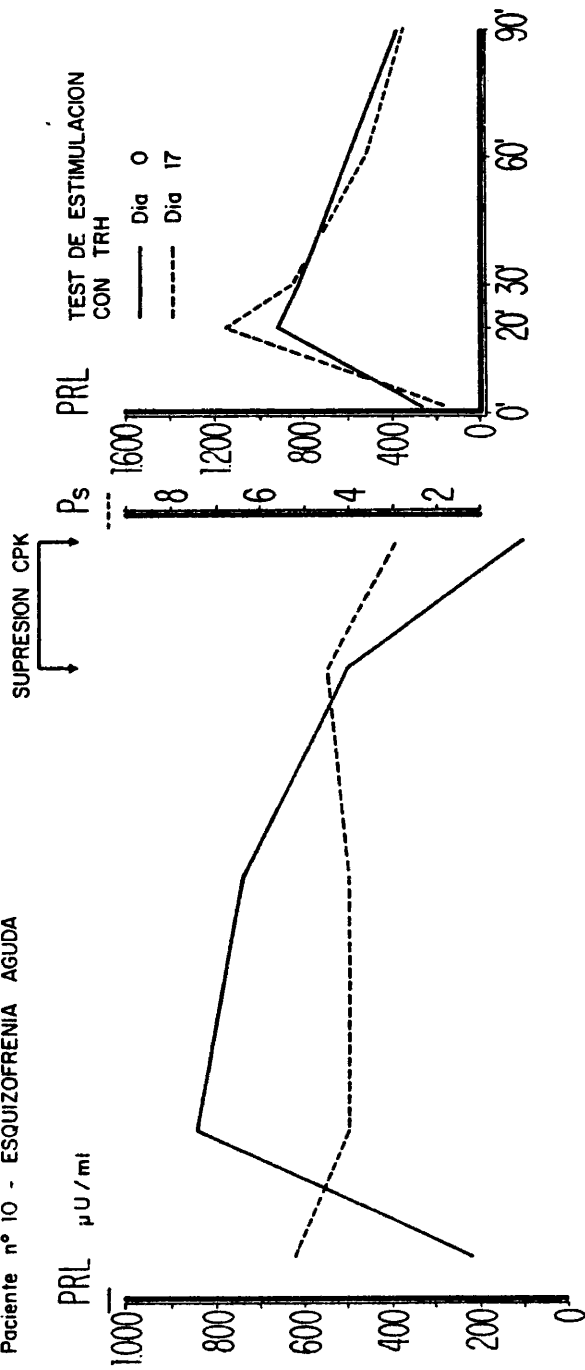


Ps = PSICOTICISMO





Paciente n° 10 - ESQUIZOFRENIA AGUDA



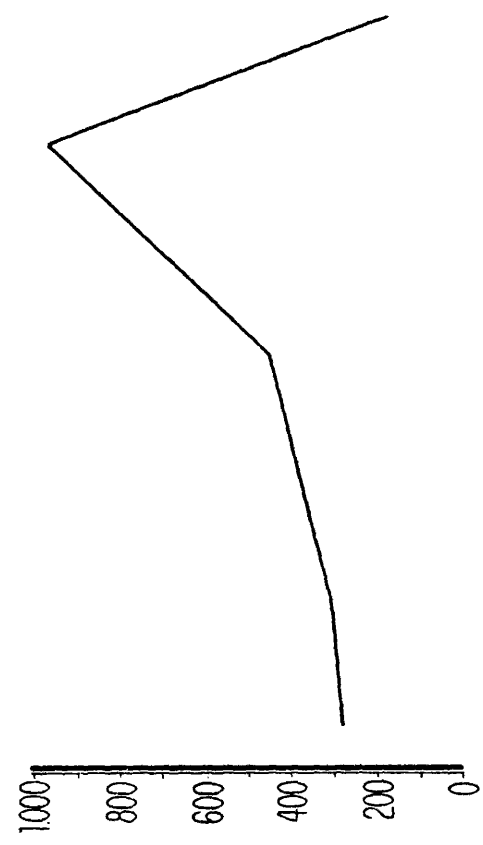
Ps = PSICOTICISMO



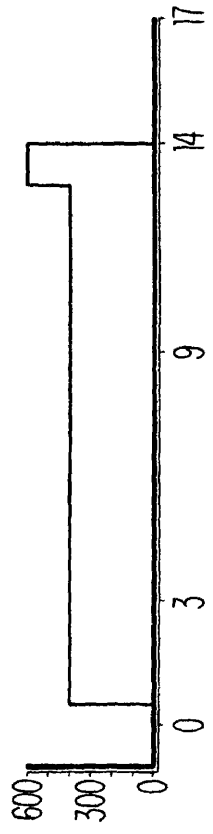
Paciente n° 11 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK

PRL  $\mu$ U/ml



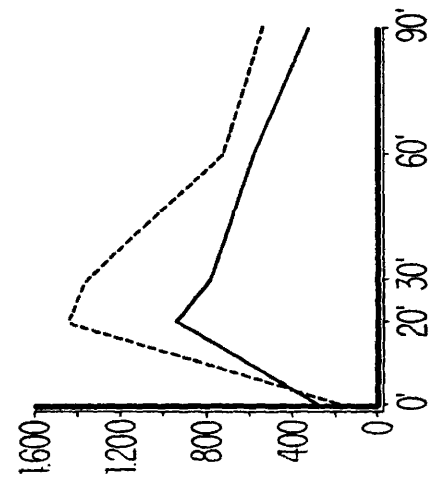
CPK mg



TEST DE ESTIMULACION  
CON TRH

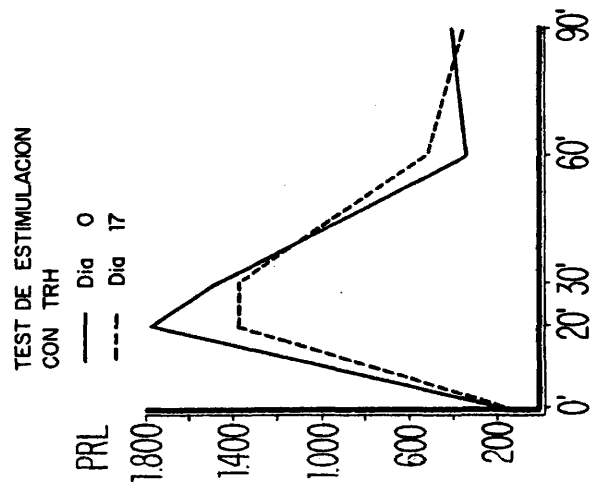
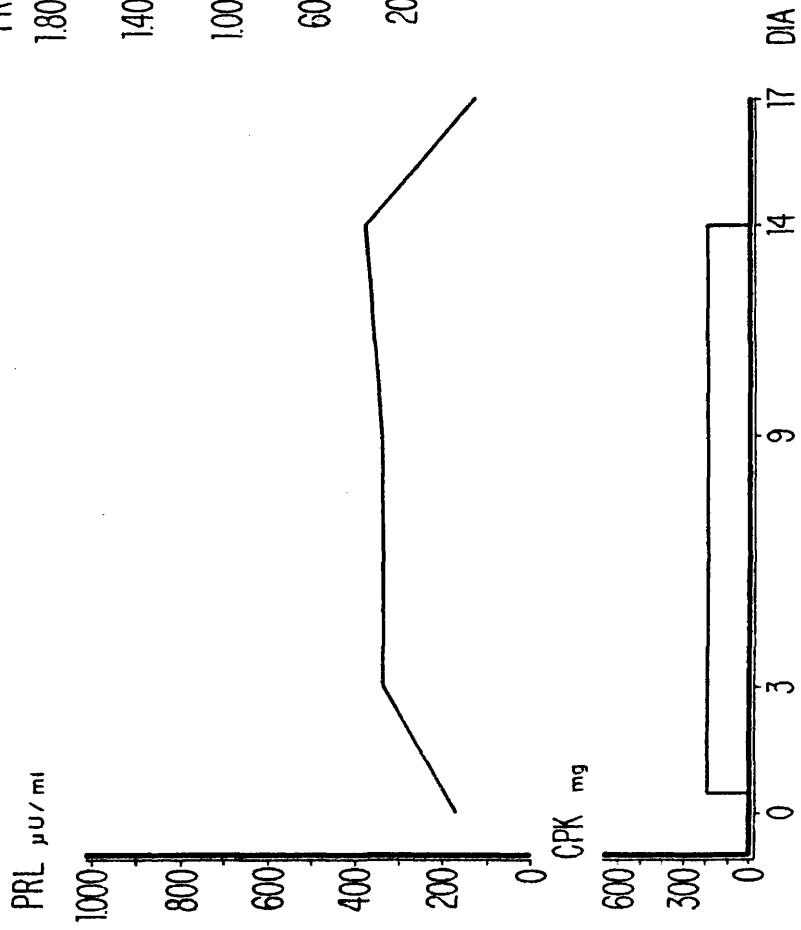
— Dia 0  
--- Dia 17

PRL



Paciente nº 12 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

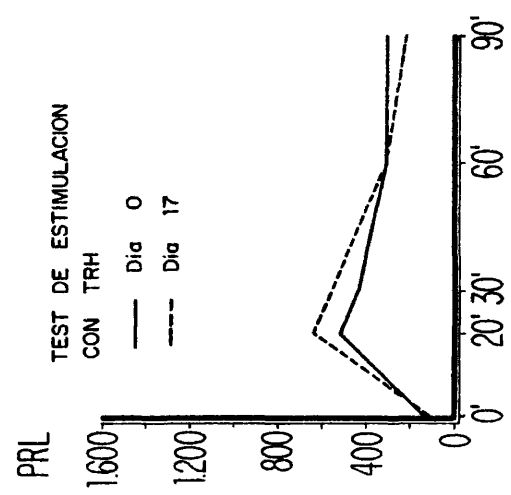
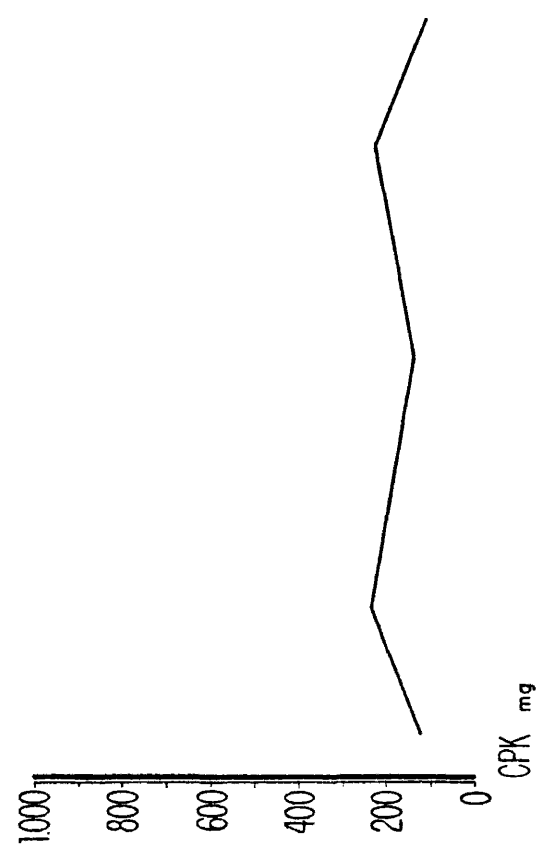
SUPRESION CPK



Paciente nº 13 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK

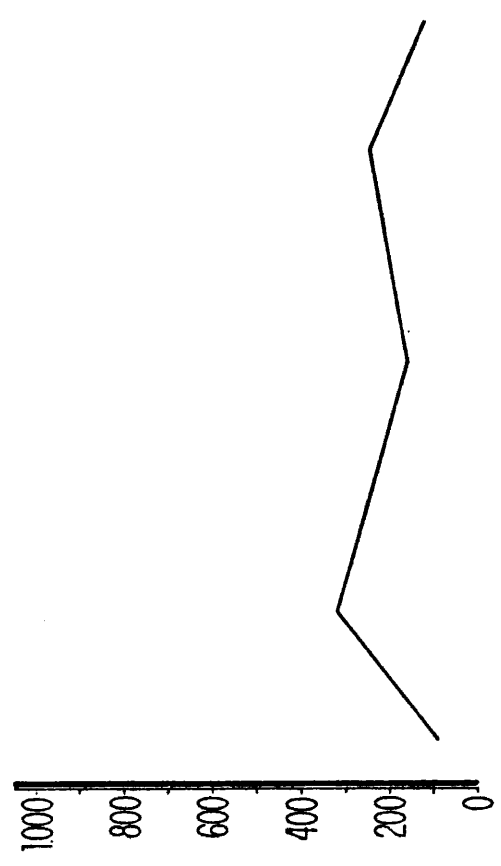
PRL  $\mu$ U/ml



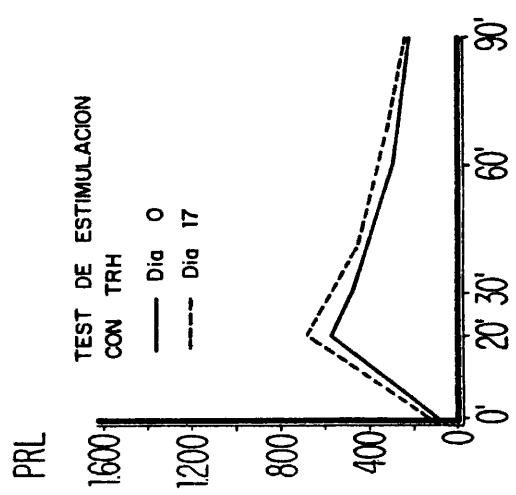
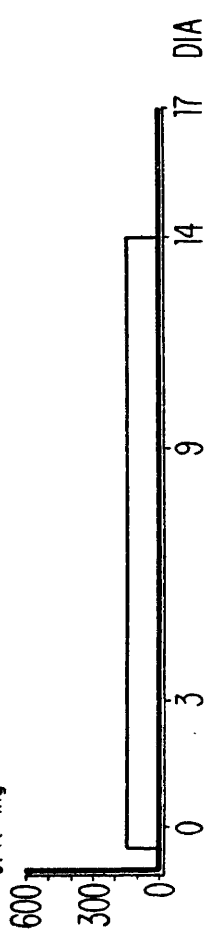
Paciente n° 14 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK

PRL  $\mu$ U/ml



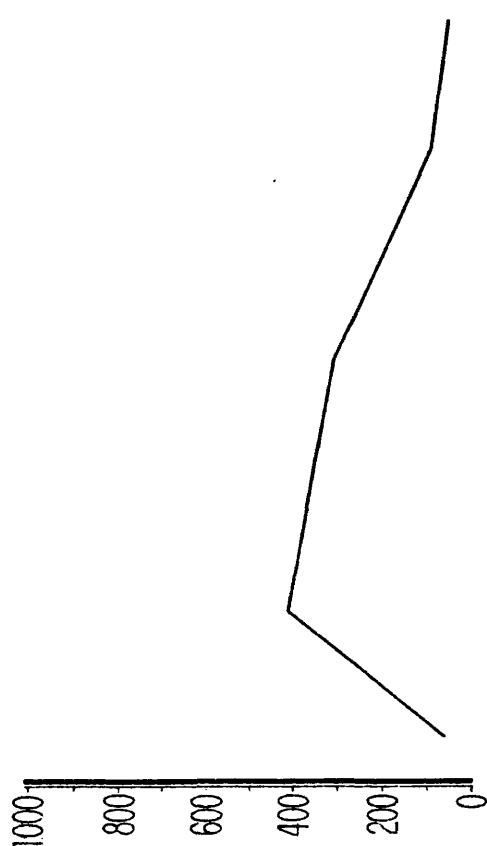
CPK mg



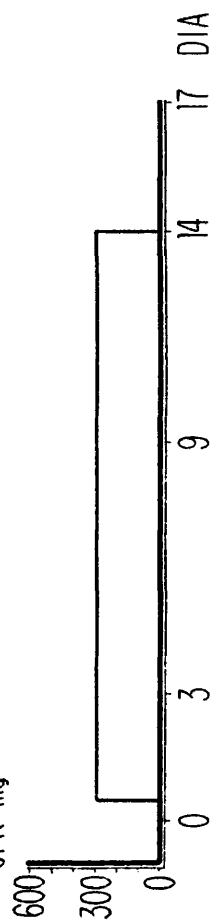
Paciente n° 15 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK

PRL  $\mu$ U/ml

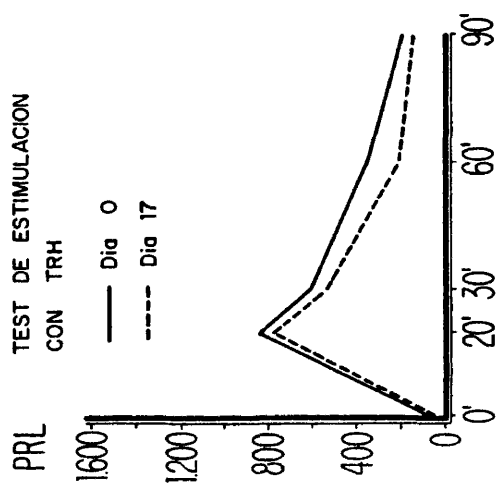


CPK mg



TEST DE ESTIMULACION  
CON TRH

— Dia 0  
--- Dia 17



Paciente n° 16 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK

PRL  $\mu$ U/ml

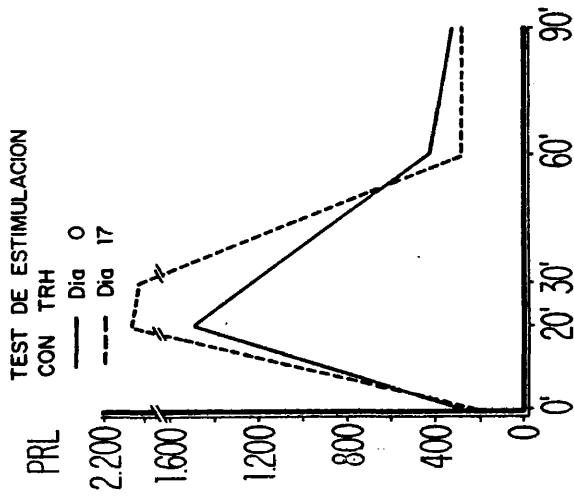
1000  
800  
600  
400  
200  
0

CPK mg

600  
300  
0

DIA

17



Paciente n° 17 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK

PRL  $\mu$ U/ml

1000  
800  
600  
400  
200  
0

PRL

1600  
1200  
800  
400  
0

TEST DE ESTIMULACION  
CON TRH

— Dia 0  
--- Dia 17

0' 20' 30' 60' 90'

CPK mg


600  
300  
0

DIA

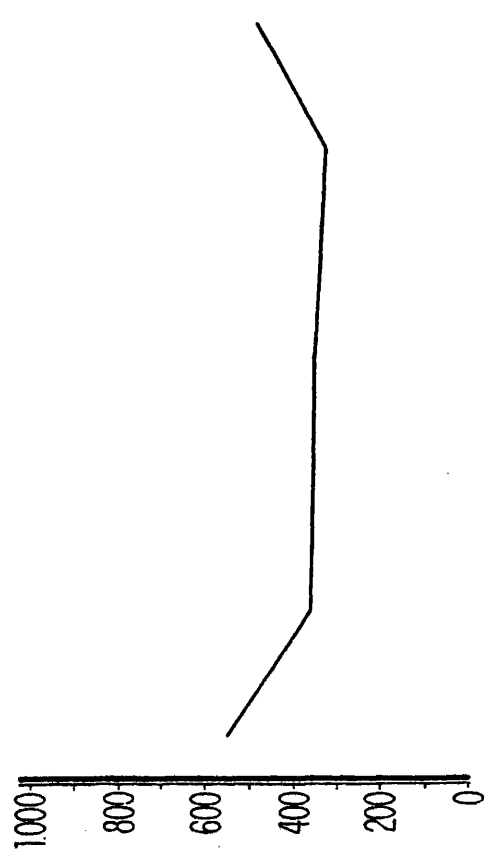
0 3 9 14 17



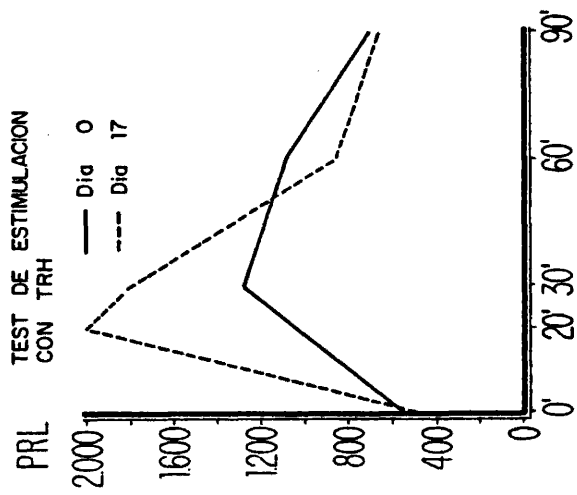
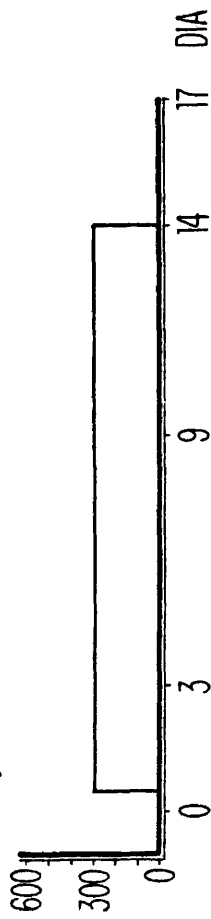
Paciente n° 18 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK  


PRL  $\mu$ U/ml

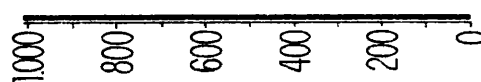


CPK mg

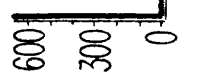


Paciente n° 19 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

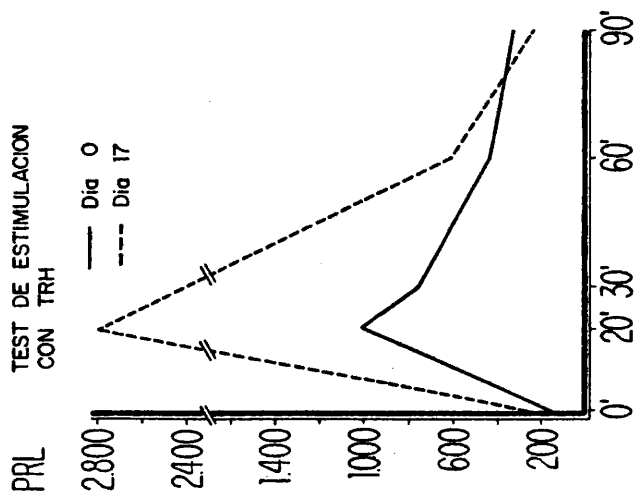
PRL  $\mu\text{U/ml}$



CPK mg



SUPRESION CPK



Paciente n° 20 - ESQUIZOFRENIA CRONICA

SUPRESION CPK

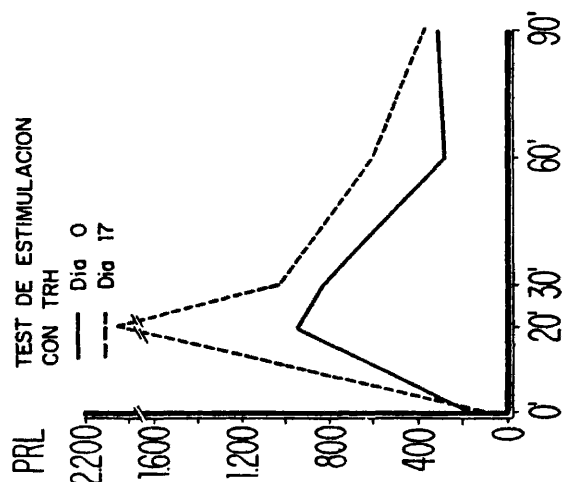
PRL  $\mu\text{U/ml}$

1000  
800  
600  
400  
200  
0

CPK mg

600  
300  
0

0 3 9 14 17



VII<sub>3</sub>. - RESULTADOS DEL ANALISIS ESTADISTICO

1. - Tablas

2. - Resultados y comentario

I. - TABLAS

TABLA I

DETERMINACION DE PRL ( $\mu\text{U}/\text{ML.}$ ) EN CONDICIONES BASALES Y CON ESTIMULO DE CPK

DIAS DE LA DETERMINACION DE PRL	GRUPO CONTROL (N = 10)			GRUPO DE ENFERMOS ESQUIZOFRENICOS					
				AGUDOS (N = 10)			CRONICOS (N = 10)		
	$\bar{x}$	$\sigma$	I.C. AL 95%	$\bar{x}$	$\sigma$	I.C. AL 95%	$\bar{x}$	$\sigma$	I.C. AL 95%
DIA 0	197,35 <sub>(a)</sub>	120,79	$\pm 59,42$	172,10 <sub>(b)</sub>	102,58	$\pm 50,46$	224,60 <sub>(c)</sub>	147,96	$\pm 72,79$
DIA 3	275,35	199,67	$\pm 98,22$	537,60	254,04	$\pm 124,97$	275,70	114,50	$\pm 56,33$
DIA 9	223,85	124,13	$\pm 61,06$	515,30	289,23	$\pm 142,28$	288,55	121,37	$\pm 59,71$
DIA 14	292,00 <sub>(a)</sub>	252,23	$\pm 124,08$	588,30 <sub>(b)</sub>	350,11	$\pm 172,23$	315,25 <sub>(c)</sub>	252,26	$\pm 124,10$
DIA 17	232,05	138,94	$\pm 68,35$	183,60	62,52	$\pm 30,76$	194,15	125,36	$\pm 61,67$
DOSIS MEDIA DE CPK	53,50	27,59	$\pm 21,91$	240,00	96,61	$\pm 76,72$	250,00	134,89	$\pm 107,11$

(a) n.s.

(b)  $p < 0.001$ 

(c) n.s.

ESTIMULO  
CON CPK

TABLA II

SIGNIFICACION ESTADISTICA DE LAS DIFERENCIAS ENCONTRADAS ENTRE LOS  
VALORES SEÑALADOS EN LA TABLA I (TEST T DE STUDENT)

DÍAS DE LA DETERMINACION DE PRL	G. CONTROL VS. ESQ: AGUDOS	G. CONTROL VS. ESQ. CRONICOS	ESQ. AGUDOS VS. ESQ. CRONICOS
DIA 0	N.S.	N.S.	N.S.
DIA 3	$P < 0.001$	N.S.	$P < 0.001$
DIA 9	$P < 0.001$	N.S.	$P < 0.005$
DIA 14	$P < 0.005$	N.S.	$P < 0.01$
DIA 17	N.S.	N.S.	N.S.

TABLA III

ANALISIS DE VARIANZA PARA UN SOLO FACTOR DE LOS NIVELES MEDIOS DE PRL  
BASAL EN EL GRUPO CONTROL Y EN LOS ESQUIZOFRENICOS AGUDOS Y CRONICOS.

FUENTES DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADO DE LIBERTAD	VARIANZA	F	SIGNIFICACION ( $p < 0.05$ )
GRUPO DIAGNOS- TICO	27.496,626	2	13.748,313	0.88	NO
ERROR	893.129,15	57	15.668,932		



TABLA IV

PRUEBA DE NEWMAN - KENLS DE COMPARACION MULTIPLE APLICADA A LOS NIVELES MEDIOS  
DE PRL BASAL EN LOS TRES GRUPOS

	GRUPO CONTROL N = 10	ESQUIZOFRENICOS AGUDOS N = 10	ESQUIZOFRENICOS CRONICOS N = 10
VALORES BASALES DE PRL ( $\mu$ U/ML.) DIA 0	197,35	172,10	224,60

G. CONTROL V.S. ESQ. AGUDOS (N.S.)  
G. CONTROL V.S. ESQ. CRONICOS (N.S.)  
ESQ. AGUDOS V.S. ESQ. CRONICOS (N.S.)

TABLA V  
NIVELES MEDIOS DE PRL ( $\mu\text{U}/\text{ML.}$ ) EN LOS TRES GRUPOS CON Y SIN  
ESTIMULO DE CPK

	GRUPO CONTROL	ESQUIZOFRENICOS AGUDOS	ESQUIZOFRENICOS CRONICOS	MEDIAS DE LAS FILAS
DIA 0	197,35	172,10	224,60	198,02
DIA 3	275,35	537,60	275,70	362,88
DIA 9	223,85	515,30	288,55	342,57
DIA 14	292,00	588,30	315,25	398,52
DIA 17	232,05	183,60	194,15	203,27
MEDIAS DE LAS COLUMNAS	244,12	399,38	259,65	

ESTIMULO  
CON CPK

TABLA VI

ANALISIS DE VARIANZA PARA DOS FACTORES DE LOS VALORES DE LA TABLA V

FUENTES DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	VARIANZA	F	SIGNIFICACION ( $P < 0.01$ )
GRUPO DIAGNOSTICO	1.462.377,38	2	731.188,69	19,45	SI
DIAS DE TRATAMIENTO	2.113.763,43	4	528.440,86	14,05	SI
INTERACCION	1.528.432,40	8	191.054,05	5,08	SI
ERROR	10.716.080,04	285	37.600,28		

TABLA VII

INCREMENTO PROPORCIONAL DE LOS NIVELES DE PRL A LOS 20' DEL ESTIMULO CON TRH EN LOS DIAS 0 Y 17 DE LA PRUEBA

	GRUPO DE ENFERMOS ESQUIZOFRENICOS															
	GRUPO CONTROL (N = 10)					SIGNIFI- CACION	AGUDOS (N = 10)									
	DIA 0		DIA 17		SIGNIFI- CACION		DIA 0		DIA 17							
	$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$			$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$						
PRL BASAL ( $\mu$ U/ML.)	197.35	120.79	232.05	138.94	N.S.		172.10	102.58	183.90	60.43	N.S.	224.60	147.96	194.40	127.28	N. S.
PRL / TRH 20' ( $\mu$ U/ML.)	1214.60 (*)	477.90	1104.10 (**)	336.33	N.S.		930.70 (*)	370.85	1542.90 (**)	745.90	P < 0.05	993.40 (*)	389.28	1452.90 (**)	770.86	N. S.
SIGNIFI- CACION	P < 0.001		P < 0.001				P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		P < 0.001		
PROPORCION DEL INCREMENTO	1 : 6		1 : 5				1 : 5		1 : 8			1 : 4		1 : 7		

TABLA VIII

PRUEBAS DE NEWMAN - KENLS DE COMPARACION MULTIPLE, APLICADA  
AL INCREMENTO DE LOS VALORES DE PRL ( $\mu\text{U/mL}$ .) TRAS ESTIMULO  
CON TRH [INCREMENTO = (PRL - 20' - PRL - 0')]

	CONTROLES N = 10	ESQUIZOFRENICOS		MEDIAS DE LAS FILAS
		AGUDOS N = 10	CRONICOS N = 10	
DIA 0	(a) 1003,75	(b) 758,50	(c) 768,80	843,68
DIA 17	(d) 872,15	(e) 1355,30	(f) 1246,75	1158,07
MEDIAS DE LAS FILAS	937,95	1056,90	1007,78	

(b) v.s. (e)  $p < 0.05$

(c) v.s. (f)  $p < 0.05$

(d) v.s. (e)  $p < 0.05$

TABLA IX

ANALISIS DE VARIANZA PARA DOS FACTORES DE LOS DATOS EXPRESADOS EN LA

TABLA VIII

FUENTES DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADO DE LIBERTAD	VARIANZA	F	SIGNIFICACION ( $p < 0.05$ )
GRUPO DIAGNOSTICO	143.120,88	2	71.560,44	0,31	NO
DIAS ESTIMULO TRH	1.482.616,08	1	1.482.616,08	6,47	SI
INTERACCION	1.526.807,38	2	763.403,69	3,33	SI
ERROR	12.366.851,98	54	229.015,78		

TABLA X

CORRELACION ENTRE LOS NIVELES DE PRL Y LA PUNTUACION EN LA ESCALA DE PSICOTICISMO EN LOS ESQUIZOFRENICOS AGUDOS (N= 10) DURANTE LA DURACION DEL ESTIMULO CON CPK

DATOS DE TRATAMIENTO CON CPK	COEF. DE CORRELACION (SPEARMAN)	SIGNIFICACION
DIA 0	0.38	N.S.
DIA 3	-0.25	N.S.
DIA 9	0.20	N.S.
DIA 14	0.41	N.S.

TABLA XI

INCREMENTO DE LOS VALORES DE PRL (DIAS 0 - 3) Y EVOLUCION CLINICA  
(PSICOTICISMO DIA 14)

	ESQUIZOFRENICOS AGUDOS N = 10				NIVELES DE SIGNIFICACION*
	GRUPO DE MEJORIA EVIDENTE N = 5		GRUPO DE MEJORIA DISCRETA N = 5		
	$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$	
INCREMENTO VALORES PRL ENTRE LOS DIAS 0 Y 3	239.00	116.17	491.80	334.01	N.S.
PSICOTICISMO EN EL DIA 0	4.88	0.38	5.28	0.60	N.S.
PSICOTICISMO EN EL DIA 14	2.28	0.60	4.33	0.67	P < 0.005

\* TEST "T" DE STUDENT



TABLA XII

ANALISIS DE VARIANZA PARA UN SOLO FACTOR DE LOS DATOS EXPRESADOS EL  
LA TABLA XIII

FUENTES DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	VARIANZA	F	SIGNIFICACION ( $p < 0.01$ )
DIAS DE TRATAMIENTO	1082489.275	3	360829.76	5.20	SI
ERROR	2497625.5	36	69378.49		

TABLA XIII

PRUEBA DE NEWMAN - KENLS DE COMPARACION APLICADA A LAS VARIACIONES  
DE PRL DURANTE LOS DIAS DE TRATAMIENTO EN EL GRUPO DE ESQUIZOFRE -

NICOS AGUDOS

	DIA 0	DIA 3	DIA 9	DIA 14
PUNTUACION MEDIA (NIVELES PRL)	172.10	537.60	515.30	588.30

DIA 0 N.S. DIA 3 (P < 0.01) DIA 3 N.S. DIA 9 (N.S.)  
DIA 0 N.S. DIA 9 (P < 0.05) DIA 3 N.S. DIA 14 (N.S.)  
DIA 0 N.S. DIA 14 (P < 0.05) DIA 9 N.S. DIA 14 (N.S.)

TABLA XIV

ANALISIS DE VARIANZA PARA UN SOLO FACTOR DE LOS DATOS EXPRESADOS EN LA

TABLA XV

FUENTES DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	VARIANZA	F	SIGNIFICACION (p < 0.01)
DIAS DE TRATAMIENTO	17,319	3	5.77	6.96	SI
	30,008	36	0.83		

TABLA XV

PRUEBA DE NEWMAN - KENLS DE COMPARACION MULTIPLE APLICADA A LAS VARIACIONES DEL PSICOTICISMO EN LOS ESQUIZOFRENICOS AGUDOS BAJO TRATAMIENTO CON CLORPROMAZINA

	DIA 0	DIA 3	DIA 9	DIA 14
PUNTUACION MEDIA	5.08	4.37	3.84	3.30

DIA 0 VS. DIA 3 (N.S.)      DIA 3 VS. DIA 9 (N.S.)  
 DIA 0 VS. DIA 9 ( $P < 0.05$ )      DIA 3 VS. DIA 14 ( $P < 0.05$ )  
 DIA 0 VS. DIA 14 ( $P < 0.01$ )      DIA 9 VS. DIA 14 (N.S.)

Fig. 1

LINEAS DE REGRESION Y COEFICIENTES DE CORRELACION ENTRE LOS NIVELES DE PRL Y LA INTENSIDAD DEL PSICOTICISMO DURANTE EL ESTIMULO CON CPK.

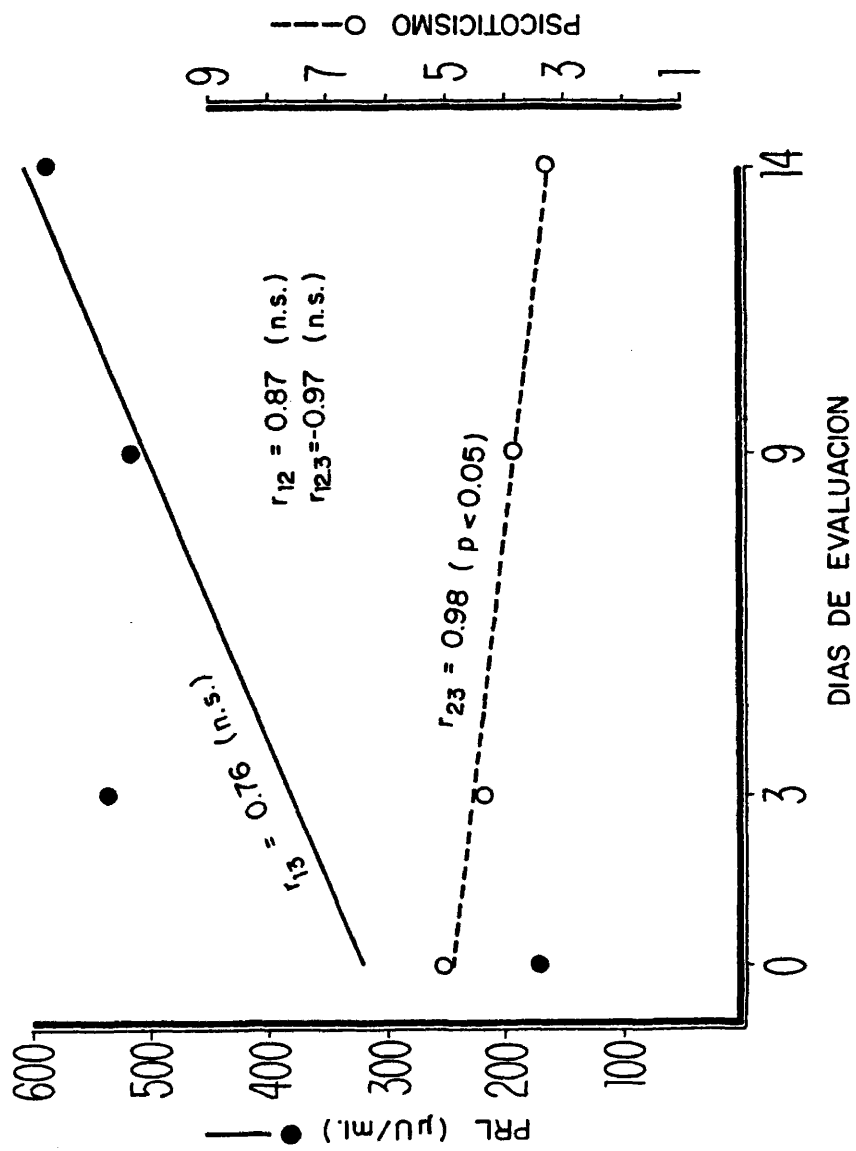
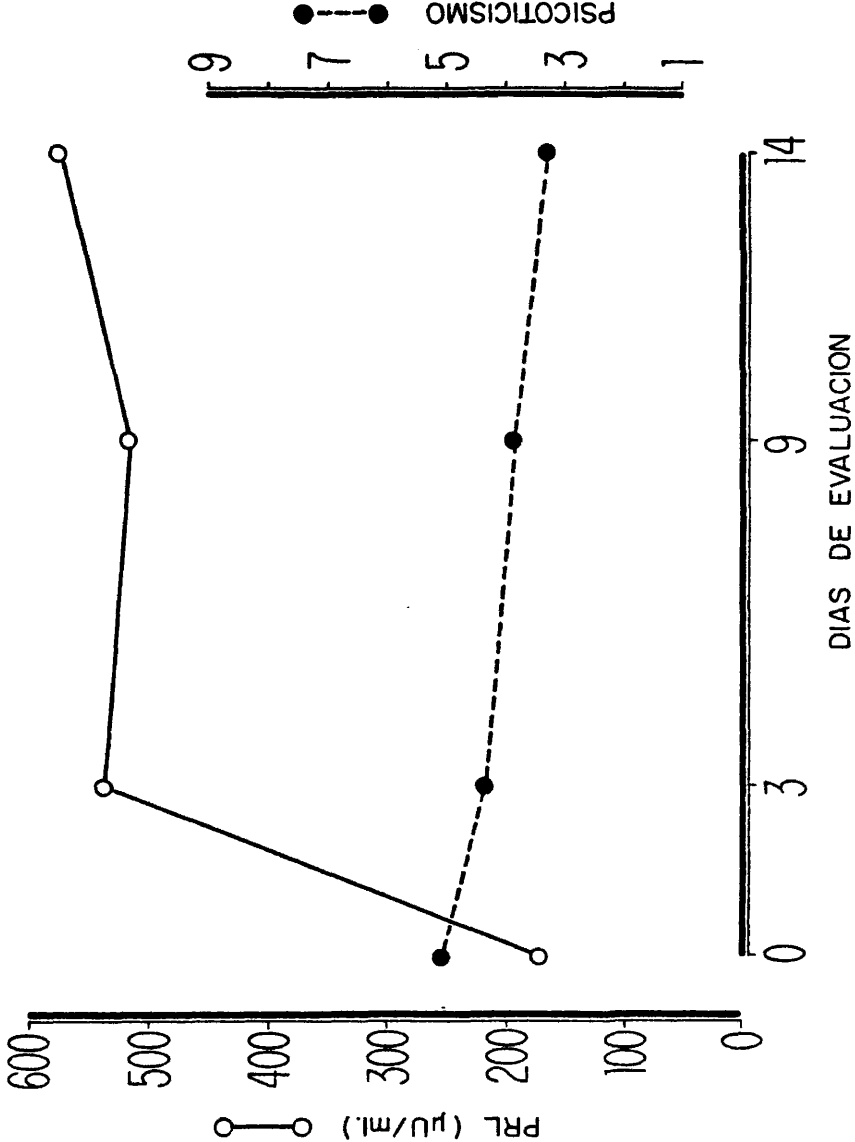


Fig. 2

REPRESENTACION GRAFICA DE LA EVOLUCION DE LAS TASAS DE PRL Y NIVEL DE PSICOTICISMO EN EL GRUPO DE ESQUIZOFRENICOS AGUDOS, BAJO ESTIMULO DE CPK.



2. - RESULTADOS Y COMENTARIO

### 1. - Estudio de los niveles basales de prolactina:

Una vez efectuado el cálculo de los valores medios de prolactina en el día 0 de la prueba, en cada grupo, se analizaron los niveles de significación de las diferencias mediante la *t* de Student (TABLA II), no encontrando diferencias estadísticas significativas entre los grupos estudiados (grupo control, esquizofrénicos agudos y esquizofrénicos crónicos). Este estudio se completó mediante un análisis de varianza para un solo factor (TABLA III) y la prueba de Newman-Keuls de comparación múltiple aplicada a los niveles basales de prolactina, en los tres grupos (TABLA IV). Ambas pruebas estadísticas corroboraron los resultados antes mencionados.

Estos resultados concuerdan sustancialmente con los obtenidos por autores tales como SACHAR, FANG, BAMBRILLE, etc. realizados en diferentes grupos de pacientes esquizofrénicos --agudos y crónicos-- por separado. En este sentido nuestro trabajo tiene la ventaja de realizar, con idéntica metodología y radioinmunoensayo, por primera vez, un estudio controlado en ambos grupos de pacientes.

Como corolario puede deducirse que si una hiperactividad dopaminérgica tiene lugar en la esquizofrenia, no se traduce --a través del sistema hipotálamo hipofisario-- en una disminución de los niveles basales de prolactina en el grupo de enfermos afectados respecto al grupo control. Recordemos, a tal efecto, que un aumento, a ese nivel, de dopamina lo sería de PIF actuante y por lo tanto de inhibición de la secreción de prolactina.

Pensar, como indica MELTZER, que esa hiperactividad tiene ahí lugar y que está contrabalanceada por el "estrés psicótico" --inductor de la secreción de prolactina-- nos parece carece de fundamento tras analizar los resultados en los dos grupos de es-



quizofrénicos, sobre todo si tenemos en cuenta que tal autor extrae las consecuencias extrapolando los datos de un solo grupo.

II. - La respuesta de la prolactina a la administración de clorpromazina fué estudiada con el test de la *t* de Studen - (TABLA II) y con un análisis de la varianza para dos factores - (TABLA V y VI). Esta respuesta fué más elevada en el grupo de enfermos esquizofrénicos agudos que en el de control y en el de esquizofrénicos crónicos ( $p < 0,01$ ).

El análisis de varianza arrojó también una diferencia estadísticamente significativa, con relación a los niveles de prolactina alcanzados, por el grupo de pacientes con esquizofrenia aguda, durante los días de tratamiento con la clorpromazina respecto a los días 0 y 17 en que estaban sin tratamiento.

El lugar de acción --receptores dopaminérgicos hipotálamicos-- de la clorpromazina en relación con el fenómeno observado nos parece de gran interés. Hace pensar en una sensibilidad aumentada de esos receptores ante la acción del neuroleptico como consecuencia, quizás, de la hiposensibilidad --debido a su exceso-- a la dopamina y al aumento de sensibilidad a sus antagonistas.

El hecho de que las dosis de psicofármacos en este grupo, sean análogas a las administradas al de esquizofrénicos crónicos y que los estudios practicados en este tipo de enfermos (BAMBRILLA et al.) no reporten diferencias respecto a los grupos control, parece avalar la idea de la hipersensibilidad neuroleptica - en el grupo de esquizofrénicos agudos.

La acción farmacológica tendría lugar en un eslabón de la cadena patogenética de la enfermedad esquizofrénica. Podríamos entonces pasar de la "hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia" a la "hipótesis de la dopamina, en la acción de los neurolepticos, en

la esquizofrenia". Como indicábamos al hablar de diferentes modelos de enfermedades neurológicas y psiquiátricas el desbalance - entre neurotransmisores y no el déficit o exceso de uno solo está quizás en la base de estas enfermedades. En el caso de la enfermedad de PARKINSON la historia de su tratamiento nos ofrece una notable confirmación a lo anterior. Antes del empleo de la L-Dopa el tratamiento de elección consistía en el uso de anticolinérgicos, pero no es, como vimos, la hiperactividad colinérgica la única base etiológica de la enfermedad de PARKINSON. De forma análoga, en la enfermedad de HUNTINGTON el uso de bloqueadores dopamínicos es beneficioso pero sabemos que los síntomas están más bien vinculados a un déficit de GABA en las neuronas de los ganglios basales. Algo análogo sucedería en la esquizofrenia: la acción de los neurolepticos tendría como finalidad restaurar el balance entre varios neurotransmisores.

III. - La respuesta de la prolactina ante el estímulo hipofisario con TRH se valoró, en forma global, con un análisis de - varianza para dos factores (TABLAS VIII y IX), análisis que determinó no existían diferencias significativas entre los incrementos - de los diversos grupos. Si hay en cambio diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en los incrementos suscitados tras la administración y supresión ulterior de la clorpromazina en los distintos grupos - diagnósticos. Encontramos, asimismo, una diferencia estadística análoga en la interacción entre los dos factores que intervienen en dicho análisis de varianza.

Un análisis más detallado de estas diferencias --test de Newman-Keuls de la TABLA VIII-- encontró que las diferencias - de los incrementos de prolactina tras el estímulo con TRH, sin que mediara el estímulo previo de la clorpromazina, en el día 0 y tras la acción del neuroleptico, día 17, son significativas tanto en el -

grupo de enfermos esquizofrénicos agudos como en el de esquizofrénicos crónicos. Algo análogo sucede también comparando el incremento entre el grupo control y el grupo de enfermos esquizofrénicos agudos en el día 17.

Esto pone de relieve que existe una mayor síntesis y/o almacenamiento de prolactina en las células lactotropas de la hipófisis en el grupo de enfermos con esquizofrenia aguda porque --si bien es cierto que el aumento --debido quizás a la acción de la clorpromazina manteniendo inhibido el PIF-- es significativo en los dos subgrupos de enfermos entre los días 0 y 17, no lo es menos que --a dosis análogas de neuroléptico-- sólo es significativo el aumento, en el día 17, entre el grupo control y el grupo con esquizofrenia aguda.

MAEDA y cols. (1975) observaron algo análogo en pacientes con depresión endógena y que tenían niveles basales de prolactina normales. Explican este fenómeno suponiendo que la actividad incrementada del PIF de forma mantenida, debido al contrabalance frente a otras catecolaminas que se produciría en esta enfermedad, lleva a un fenómeno rebote al estimular con TRH las células lactotropas. A conclusión similar llega también SACHAR en el estudio de una población con enfermedad depresiva bipolar.

En este sentido cabe una interpretación isomórfica de lo que acontece en la enfermedad depresiva, suponiendo existe, en la esquizofrenia aguda, una disregulación de los mecanismos hipotálamo-hipofisarios, de control de la hormona estudiada, debido a --una alteración en el balance entre los neurotransmisores implicados en su secreción. Una segunda posibilidad es pensar que en --este subgrupo de esquizofrénicos hay una mayor afinidad hacia el neuroléptico por parte de las neuronas dopaminérgicas, implicadas también en la regulación de la secreción de prolactina, y que esta

acción se mantiene vigente entre los días 14 y 17. Esto último sería coherente con lo expuesto en el apartado anterior acerca de la hipótesis de la acción de los neurolépticos en la cadena pato-genética de la esquizofrenia.

IV. - Hemos correlacionado --coeficiente de correlación parcial de PEARSON-- los niveles de prolactina, en el grupo de enfermos con esquizofrenia aguda, y el nivel de psicoticismo --puntuación en la escala de psicoticismo de HARGREAVES-- durante los días 0-14, de tratamiento con clorpromazina (fig. 1). El coeficiente de correlación ( $r_{12,3} = 0,97$ ) indica que existe una independencia entre el comportamiento de la prolactina y el nivel de psicoticismo.

Aplicado el coeficiente de correlación ordinal de SPEARMAN, tampoco se encontró correlación significativa a lo largo de los días que duró la prueba. Llama la atención, sin embargo, el valor correspondiente al día tres ( $-0,25$ ) que si bien no tiene significación estadística se deba, probablemente, a que la variable psicoticismo se comporta, en este análisis, prácticamente como una constante.

Muy significativo resulta el análisis de correlación que existe entre los niveles de prolactina basal y en el día 3 donde existe un índice de correlación máxima ( $r = 1$ ). Esto demuestra un aumento significativo ( $p < 0,001$ ) de prolactina tras el estímulo con clorpromazina, tendiendo, en días ulteriores, a la meseta.

Para confirmar estos hallazgos hemos realizado un análisis de varianza y la prueba de Newman-Keuls de comparación múltiple, aplicadas a las puntuaciones medias del psicoticismo en los sucesivos días del tratamiento, por un lado, y a los niveles medios de prolactina, por otro. Los resultados de estos análisis apoyan las conclusiones extraídas del análisis anterior. Así en -

lo referente a los niveles de prolactina, el análisis de varianza arroja una diferencia significativa en los días sucesivos de su determinación (TABLA XII). Parcialmente analizadas estas diferencias, mediante el test de Newman-Keuls, encontramos cómo los niveles medios de prolactina aumentan significativamente entre los días 0 y 3, manteniéndose esta diferencia significativa con respecto a los días 9 y 14. No se encuentran, sin embargo, diferencias significativas entre los niveles medios de prolactina de los días 3, 9 y 14. Esto apoya, aún más, la idea anterior de que el aumento de la hormona se hace a expensas de los días 0 a 3 ---pico inicial--- manteniéndose luego un continuum o meseta (TABLA XIII).

Por lo que respecta a la puntuación del psicoticismo el análisis de varianza muestra una disminución progresiva y significativa ( $p < 0,01$ ) en relación a los sucesivos días de tratamiento (TABLA XIV). Un análisis detallado de estas diferencias, con los niveles de significación detallados, se muestra en la TABLA XV.

Viene esto a indicar que la cadena inicial de acontecimientos neuroquímicos se pone en marcha tras la acción trigger o gatillo de la clorpromazina. Por una parte el aumento rápido de la prolactina y que se mantiene sin experimentar tolerancia en el sentido farmacológico y por otra el descenso lento pero progresivo y en sentido divergente (fig. 2) al anterior, existiendo, asimismo -- una no tolerancia farmacológica en los esquizofrénicos a los efectos antipsicóticos de los neurolépticos. Parece, pues, que la condición sine-qua-non de ambas evoluciones --clínica y hormonal-- se da ya en el momento inicial de la cadena de acontecimientos.

El hecho de la tolerancia es considerado importante por varios autores (GRUEN, SACHAR, LANGER, etc.) y nosotros coincidimos con ellos. Sabido es que el otro sistema dopaminérgico sobre el que actúan los neurolépticos, el nigro-estriado, desarrolla

tolerancia farmacológica; cabe, pues, imaginar una analogía entre el sistema túbero-infundibular dopaminérgico y el hipotético "sistema terapéutico" meso-límbico y meso-cortical. Este isomorfismo permitiría profundizar y extender el modelo heurístico psico-neuroendocrinológico, que hemos utilizado en nuestra tesis, a trabajos ulteriores extrapolando datos clínicamente válidos de la investigación básica.

La posible relación entre el incremento de prolactina --entre los días 0-3 -- pico inicial-- y la evolución clínica en este grupo, previamente subdividido (grupo con mejoría evidente N=5 versus grupo con mejoría discreta N=5) se analiza en la TABLA XI, mediante la t de Student, no encontrando ninguna diferencia significativa entre ambos acontecimientos. No obstante, los resultados obtenidos no pueden ser en modo alguno concluyentes puesto que encontramos una media de prolactina más aumentada en el grupo de mejoría discreta y la ausencia de significación en las diferencias puede atribuirse a la gran dispersión de los datos en este subgrupo.

Este último estudio se enmarca de lleno en una de las --discusiones y controversias más importantes-- que en este área tienen lugar: El valor pronóstico o predictivo de una buena o mala --evolución clínica de la enfermedad esquizofrénica teniendo en cuenta el índice de respuesta prolactínica del paciente. En este sentido nuestro trabajo continúa en un proyecto de estudio catamnésico de los enfermos estudiados en esta tesis para valorar, junto a su patobiografía, el modelo biológico --psiconeuroendocrinológico-- seguido.

VIII. - CONCLUSIONES

## I. -

El estudio de los niveles basales de prolactina, antes de iniciar la toma de medicación neuroléptica, en tres grupos estudiados --grupo control, grupo de esquizofrénicos agudos y grupo de esquizofrénicos crónicos-- demostró que no existen diferencias significativas entre ellos.

Indica esto que si en la enfermedad esquizofrénica existe una hiperfuncionalidad dopaminérgica no se traduce, a través del sistema hipotálamo-hipofisario, en un aumento de PIF (prolactin inhibition factor) y por lo tanto en un descenso de los niveles basales de prolactina en el enfermo esquizofrénico.

## II. -

La respuesta de la prolactina a la administración de clorpromazina fué más elevada en el subgrupo de pacientes con esquizofrenia aguda respecto a los crónicos y grupo control. Esto significaría que existe una sensibilidad aumentada, ante la acción del neuroléptico, en estos enfermos; reflejo de la actuación sobre un eslabón de la cadena patogenética de la esquizofrenia.

Corolario de lo anterior, como indicábamos en el apartado de los resultados y comentario, sería el paso de la "hipótesis de la dopamina en la esquizofrenia" a la "hipótesis de la dopamina, en la acción de los neurolépticos en la esquizofrenia".

## III. -

Realizado el test de estimulación hipofisaria de prolactina, con TRH, en los tres grupos, antes y después del tratamiento con clorpromazina, de los datos obtenidos se deduce: Existe una normo-secreción de prolactina en los tres grupos antes del tratamiento, ya estudiada en el primer apartado en condiciones basales



y completado el estudio con el estímulo de la TRH. La hiperrespuesta, tras la administración de neurolepticos, del grupo de esquizofrénicos agudos pone de relieve que existe en ellos una mayor síntesis y/o almacenamiento de prolactina en las células lactotropas de la hipófisis, debido, quizás a una más persistente acción del bloqueo del PIFF --en los dos días de descanso de la medicación-- por la mayor afinidad hacia el antagonista dopaminérgico con el consecuente fenómeno de liberación masiva ante el estímulo TRH.

#### IV. -

La correlación --a lo largo de la evolución diacrónica-- entre los niveles medios de prolactina y los de psicoticismo, previamente cuantificados, resultó ser positiva a expensas del período inicial de evaluación --día 0 a 3--. Posteriormente la curva de prolactina, tras el ascenso inicial, tendió hacia la meseta mientras declinaba progresivamente el psicoticismo. La acción neuroleptica parece poner en marcha, tras un disparo inicial, dos cadenas de acontecimientos: una rápida, consistente en la elevación, sin tolerancia farmacológica, de la prolactina; una segunda, lenta --quizás por estar implicados mecanismos neurobiológicos tales como la inducción de síntesis enzimáticas-- de largo plazo y acción antipsicótica.

El hecho de cursar ambos acontecimientos sin que se produzca tolerancia medicamentosa hacia los fármacos antipsicóticos y sí ocurra en otros lugares del SNC, daría lugar a postular un cierto isomorfismo entre el sistema dopaminérgico --túbulo-infundibular y un hipotético "sistema terapéutico" mesolímbico y meso-cortical, de gran valor como modelo heurístico --psiconeuroendocrinológico por trabajos ulteriores.

V. -

Como última conclusión hay que destacar el valor práctico que en clínica psiquiátrica tiene, y pensamos tendrá más en el futuro, el estudio y determinación de prolactina. En efecto: nos permite valorar fármacos antipsicóticos sin necesidad de - hacer su cuantificación plasmática; monitorizar, por lo tanto, - la dosis que estimemos oportuna de psicofármacos; saber si el enfermo psicótico toma o no la medicación; estudiar el comportamiento de los cada vez más usados neurolepticos depot o retard y saber si las dosis empleadas son, o no, adecuadas; por último, en aquellos pacientes donde no hay respuesta de la prolactina habrá que valorar si la dosis empleada era pequeña, existían problemas de absorción o el metabolismo del fármaco era excesivamente rápido.

No podemos terminar sin aludir a la prosecución de nuevos objetivos que tras este trabajo consideramos continuación lógica: Estudio catamnésico de los pacientes correlacionando su - respuesta prolactínica inicial y su patobiografía con arreglo a la buena o mala evolución clínica.

IX. - BIBLIOGRAFIA

### BIBLIOGRAFIA

- AGHAJANIAN, G.K. and BUNNEY, B.S.: Pre-and post-synaptic feedback mechanisms in central dopaminergic neurons. In: Seeman, P. and Brown, G.M. eds. *Frontiers in Neurology and Neuroscience Research*. Toronto: Neuroscience Institute, 1974. pp.4-11.
- ALONSO-FERNANDEZ, F.: *Fundamentos de la Psiquiatría Actual*, 2 vols. Ed. Paz Montalvo, Madrid 1976.
- ALONSO-FERNANDEZ, F.: Las monoaminas en Psiquiatría. Seminario sobre "Situación actual de los estudios sobre dinámica cerebral". Madrid, 1979.
- ANDEN, N.E. et al.: Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. *J. Pharm. Pharmacol.* 19: 627-629, 1967.
- ANDEN, N.E. et al.: Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *European Journal of Pharmacology*, 11: 303-314, 1970.
- ANTELMAN, S.M. and Szechtman, H.: Tail pinch induces eating in satiated rats which appears to depend on nigrostriatal dopamine. *Science*, 189: 731-733, 1975.
- AXELROD, J.; ALBERS, W. and CLEMENTE, C.D.: Distribution of catechol-o-methyl transferase in the nervous system and other tissues. *Journal of Neurochemistry*, 5: 68-72, 1959.
- BANNISTER, D.: The logical requirements of research into Schizophrenic. *Brit. J. Psychiat.* 114: 181-188, 1968.
- BARTHOLINI, G.; KELLER, H. and PLETSCHER, A.: Drug-induced changes of dopamine turnover in striatum and limbic system of the rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 27: 439-442, 1975.
- BEAMISH, P. and KILOH, L.G.: Psychoses due to amphetamine consumption. *J. Ment. Sci.* 106: 337-343, 1960.
- BELL, D.S.: The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 29: 35-40, 1973.

- BEUMONT, P.J.V. et al: The effects of phenothiazines on endocrine function: I. Patients with inappropriate lactation and amenorrhoea. *Brit. J. Psychiat.* 124: 413-419, 1974.
- BJORKLUND, A.; LINDVALL, O. and NOBIN, A.: Evidence of an incerto-hypothalamic dopamine neurone system in the rat. *Brain - Research*, 89: 20-41, 1975.
- BLEULER, E.: *Tratado de Psiquiatria*. Ed. Espasa-Calpe, Madrid, 1971.
- BOWERS, M.B.: Acute psychosis induced by psychotomimetic drug abuse. II. Neurochemical findings. *Arch. Gen. Psychiatry*, 27:440-442, 1972.
- BOWERS, M.B.: 5-Hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) and homovanillic acid (HVA) following probenecid in acute psychotic patients treated with phenothiazines. *Psychopharmacología*, 28: 309-318, 1973.
- BOWERS, M.B.: Central dopamine turnover in schizophrenic syndromes. *Arch. of Gen. Psychiatry*, 31: 50-54, 1974.
- BUNNEY, B.S. et al.: Dopaminergic neurons: Effects of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 185: 560-571, 1973.
- BUNNEY, B.S. and AGHAJANIAN, G.K.: Evidence for drug actions on both pre- and post-synaptic catecholamine receptors in the CNS. In: Usdin, E. and BUNNEY, W.E. eds. *Pre- and Post-synaptic Receptors*. New York, Marcel Dekker, Inc. 1975.
- CARLSSON, A.; LINDGVIST, M.: Effect of chlorpromazine and haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 20: 140-144, 1963.
- CARLSSON, A.: Basic concepts underlying recent developments in the field of parkinson's disease. In: McDOWELL and MARKHAM eds. *Recent Advances in Parkinson's Disease*. Philadelphia, 1971.
- CARLSSON, A. et al.: Regulation of monoamine metabolism in the central nervous system. *Pharmacological Reviews*, 24:371-384, 1972.
- CLEMENS, J.A.; SMALSTIG, E.B. and SAWYER, B.D.: Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. *Psychopharmacologia*, 40: 123-127, 1974.

- CLEMENT-CORMIER, Y.C. et al.: Dopamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian brain: A possible site of action of antipsychotic drugs. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 71: 1111-1117, 1974.
- COOLS, A.R. et al: Psychopharmacologia, 45: 243-254, 1976.
- COSTA, E. et al.: Short and longterm regulation of tyrosine hydroxylase. In: Usdin, E. ed. Advances in Biochemical Psychopharmacology. Vol. 12. New York. Raven Press, 1974. pp. 161-176.
- CREESE, I. and IVERSEN, S.D.: The pharmacological and anatomical substrates of the amphetamine response in the rat. Brain Research, 83: 419-436, 1975.
- CROW, T. J. and GILLBE, C.: Brain dopamine and behavior. Journal of Psychiatric Research, 11: 163-172, 1974.
- CHALMERS, J.P.; BALDESSARINI, R.J. and WURTMAN, R.J.: Effects of L-Dopa on norepinephrine metabolism in the brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 68:662-666, 1971.
- CHASE, T.N. et al.: Cerebrospinal fluid monoamine catabolites in drug-induced extrapyramidal disorders. Neuropharmacology, 9:265-268, 1970.
- DAVIS, J.M. et al.: Antipsychotic drugs. In: Freedman, A.M.; Kaplan, H.I. and SADOCK, B.J., eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Vol. 2. Baltimore. The Williams and Wilkins Company, 1975.
- DILL, R.E. and CAMPBELL, K.M.: 3-Methoxytyramine: A possible endogenous toxin of psychosis?. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 6: 975-982, 1973.
- FUXE, K. and HOKFELT, T.: Catecholamines in the hypothalamus and the pituitary gland. In: GANONG, W. and MARTIN, L., eds. Frontiers in Neuroendocrinology. New York: Oxford University Press, 1969. pp. 47-96.
- FUXE, K. et al.: The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex: Evidence for meso-cortical dopamine neurons. Brain Research, 82: 349-355, 1974.

- GIBBS, F. A.: Ictal and nonictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 113: 522-528, 195.
- GLASER, G. H. and PINCUS, J. H.: Limbic encephalitis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 149: 59-67, 1969.
- GOODWIN, F. K., POST, R. M., DUNNER, D. L. and GORDON, E. K.: Cerebrospinal fluid amine metabolism in affective illness: the probenecid technique. *Amer J. Psychiat.* 130: 73-79, 1973.
- GREENGARD, P.: Possible role for cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. *Nature*, 260: 101-108, 1976.
- HARGREAVES, W. A.: Systematic nursing observation of psychopathology. *Arch. Gen. Psychiat.* 18: 518-531, 1968.
- HIMMELHOCH, J. et al.: Subacute encephalitis: Behavioral and neurological aspects. *Brit. J. Psychiat.*, 116: 531-538, 1970.
- HOKFELTZ, T. et al.: Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex: Aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Science*, 184: 177-179, 1974.
- HORN, A. S. and SNYDER, S. H.: Chlorpromazine and dopamine Conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68: 2325-2328, 1971.
- HOROWITZ, M. J. and ADAMS, J. E.: Hallucinations on brain stimulation: Evidence for revision of the Penfield hypothesis. In: KEUP, W., ed. *Origins and Mechanisms of Hallucinations*. New York: Plenum - Publishing Corp., 1970.
- HORNYKIEWICZ, O.: Neurochemistry of parkinsonism. In: L. J. THA, A., ed. *Handbook of Neurochemistry*. Vol. 7. New York: Plenum Publishing Corp., 1972, pp. 465-501.
- HWANG, P., GUYDA, H. and FRIESEN, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 68: 1902-1906, 1971.
- ISAACSON, R. L.: *The Limbic System*. New York: Plenum Publishing Corp., 1974.

- IVERSEN, L.L.: The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves. Cambridge. Cambridge University Press, 1967.
- IVERSEN, L.L.: Dopamine receptors in the brain. *Science*, 188: 1084-1089, 1975.
- JANOWSKY, D.S. et al.: Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch. Gen. Psychiat.*, 28: 185-191, 1973.
- KAROBATH, M. and LEITICH, H.: Antipsychotic drugs and dopamine stimulated adenylate cyclase prepared from corpus striatum of rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 71: 2915-2918, 1974.
- KEBABIAN, J.W. and GREENGARD, P.: Dopamine-sensitive -adenyl cyclase: Possible role in synaptic transmission. *Science*, 174: 1346-1348, 1971.
- KEBABIAN, J.W. et al.: Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 69: 2145-2149, 1972.
- KEHR, W. et al.: Evidence for a receptor-mediated feed-back control of striatal tyrosine hydroxylase activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 24: 744-747, 1972.
- KLAWANS, H.K.: Amphetamine-induced dopaminergic hypersensitivity in guinea pigs. *Arch. Gen. Psychiatry*, 32: 725-732, 1975.
- KLAWANS, H.K.: The pharmacology of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 130: 82-83, 1973.
- KLAWANS, H.L.; GOETZ, C. and WESTHEIMER, R.: Pathophysiology of schizophrenia and the striatum. *Diseases of the Nervous System*, 33: 711-719, 1972.
- KLEINBERG, D.L.; NOEL, G.L. and FRANTZ, A.G.: Chlorpromazine stimulation and L-Dopa suppression of plasma prolactin in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33: 873-876, 1971.
- KOLAKOWSKA, T. et al.: Correlation between plasma levels of prolactin and chlorpromazine in psychiatric patients. *Psychological Medicine*, 5: 214-216, 1975.



- LABORIT, H.: Les comportements. Biologie. Physiologie. Pharmacologie. Ed. Masson. Paris, 1973.
- LADINSKY, H. et al.: Cholinergic-dopaminergic interaction in the striatum: the effect of 6-hydroxydopamine or pimozide treatment on the increased striatal acetylcholine levels induced by apomorphine, pibedil and d-amphetamine. *Brain Research*, 84: 221-226, 1975.
- LANGER, S. Z. and TRENDELENBURG, V.: The onset of denervation supersensitivity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 151: 73-86, 1966.
- LEWIS, V. J. et al.: Human prolactin: isolation and some properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 44, 1169, 1971.
- LOPEZ DEL CAMPO, J. G. et al.: Prolactina: Su papel en la fisiología y clínica humanas. *Revista Clínica Española*, 148: 111-121, 1978.
- MacLEOD, R. M.: Regulation of prolactin secretion. In MARTINI, L. and GANONG, W. F. (eds.): *Frontiers in Neuroendocrinology*. Vol. 4, Raven Press, New York, 1975.
- MALAMUD, N: Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. *Archiv. Neurol.* 17: 113-123, 1967.
- MATTHYSSE, S. and BALDESSARINI, J.: S-adenosylmethionine and catechol-o-methyltransferase in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 128: 130-132, 1972.
- MATTHYSSE, S.: Antipsychotic drug actions: A clue to the neuropathology of schizophrenia?. *Federation Proceedings*, 32: 200-205, 1973.
- MELTZER, H. Y.; SACHAR, E. J. and FRANTZ, A. G.: Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 31: 564-569, 1974.
- MELTZER, H. Y. et al.: Serum dopamine  $\beta$ -hydroxylase activity in the affective psychoses and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 33: 585-591, 1976.
- MELTZER, H. Y. and FANG, V. S.: The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 33: 279-286, 1976.

- MELTZER, H.Y. and FANG, V.S.: Serum prolactin levels in schizophrenia: Effect of anti-psychotic drugs. A preliminary report. In: SACHAR, E. J. ed. *Hormones, Behavior and Psychopathology*, New York: Raven Press, 1976.
- MILLER, R.J.; HORN, A.S. and IVERSEN, L.I. The action of neuroleptic drugs on dopamine-stimulated adenosine cyclic 3-5-monophosphate production in rat neostriatum and limbic forebrain. *Molecular Pharmacology*, 10: 759-766, 1974.
- MYERS, R.D.: Temperature regulation: Neurochemical systems in the hypothalamus. In: HAYMAKER, W. et al. eds. *The Hypothalamus*. Springfield, Ill: C.C. Thomas, Publisher, 1969. pp. 506-523.
- NIALL, H.D. et al.: Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones. Evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68, 866, 1971.
- NOSE, T. and SEGAWA, T.: A comparison of the inhibitory - effects of certain antiparkinsonian agents on dopamine accumulation into the rat striatum. *Japanese Journal of Pharmacology*, 24: 299-305, 1974.
- NOSE, T. and TAKEMOTO, H.: Effect of oxotremorine on HVA concentration in the striatum of the rat. *European Journal of Pharmacology*, 25: 51-55, 1974.
- NYBACK, H.; BORZECKI, Z. and SEDVALL G.: Accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine in mouse brain: Effect of some psychotropic drugs. *European Journal of Pharmacology*, 4: 395-403, 1968.
- OLSON, L.; NYSTROM, B. and SEIGER, A.: Monoamine neuron systems in the normal and schizophrenic human brain: Fluorescence histochemistry of fetal, neurosurgical and post-mortem materials. In: USDIN, E. and SNYDER, S. eds. *Frontiers in Catecholamine Research*. New York: Pergamon Press, 1973, pp. 1097-1100.
- PASTEELS, J.L. and ROBYN, C. (eds.): *Human Prolactin - Excerpta Medica*. Amsterdam, 1973.
- PINCUS, J.J. and TUCKER, G.J.: *Behavioral Neurology*. New York: Oxford University Press, 1974.

- PLETSCHER, A. et al.: Metabolic rate of L (  $^{14}\text{C}$  )-DOPA in cerebrospinal fluid and blood plasma in humans. *Brain Research*, 4: 106-109, 1967.
- POPPER, K.R.. *La Lógica de la Investigación Científica*. Ed. Tecnos. Madrid, 1971.
- RANDRUP, A. and MUNKVARD, I.: Biochemical, anatomical and - psychological investigations of stereotyped behavior induced by amphetamines. In: COSTA, E. and GARATTINI, S. eds. *Amphetamines and Related Compounds* New York. Raven Press, 1970. pp. 695-713.
- REIS, D.J. Consideration of some problems encountered in relating specific neurotransmitters to specific behaviors or disease. *Journal of Psychiatric Research*, 11: 145-148, 1974.
- ROBINSON, G.A.; BUTCHER, R.W. and SUTHERLAND, E.W: *Cyclic AMP*. New York: Academic Press, Inc. 1971.
- ROSENGREN, E.: On the role of monoamine oxidase for the inactivation of dopamine in brain. *Acta Physiologica Scandinavica*, 49: 370-375, 1960.
- ROSENTHAL, R. and BIGELOW, L.B.: The effects of physostigmine in phenothiazine resistant chronic schizophrenic patients: Preliminary observations. *Comprehensive Psychiatry*, 14: 489-494, 1973.
- ROTH, R.H. et al.: Effects of alterations in impulsive flow on - transmitter metabolism in central dopaminergic neurons. In: USDIN, E. ed. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. Vol. 12. New York. Raven Press, 1974. pp. 369-384.
- SABELLI, H.C. et al.: Indolacetaldehydes: Serotonin-like effects on the central nervous system. *Nature*, 223: 73-74, 1969.
- SACHAR, E.J.: Thioridazine stimulates prolactin secretion in man. *Arch. Gen. Psychiatry*, 32: 885-892, 1975.
- SCHNEIDER, K.. *Patopsicología Clínica*. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1970.
- SCHWARTZ, M.A. et al. Multiple forms of brain monoamine oxidase in schizophrenic and normal individuals. *Arch. Gen. Psychiatry*, 31: 557-560, 1974.

- SEDVALL, G. et al.: Mass fragmentometric determination of HVA in lumbar cerebrospinal fluid of schizophrenic patients during - treatment with antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatric Research*, 11: 75-80, 1974.
- SEEMAN, P. et al.: Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine binding assay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 72: 4376-4380, 1975.
- SHOME, B. and PARLOW, A.F.: Human pituitary prolactin - (h PRL): The entire linear amino acid sequence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 1112-1115, 1977.
- SINGH, M.M. and KAY, S.R.: Therapeutic reversal with benzotropine in schizophrenics. Practical and theoretical significance. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 169: 258-266, 1975.
- SNYDER, S.H.: Catecholamines in the brain as mediators of - amphetamine psychosis. *Arc. Gen. Psychiatry*, 27: 169-179, 1972.
- SNYDER, S.H.; AGHAJANIAN, G.K. and MATTHYSSE, S.: Drug-induced psychoses. *Neuroscience Research Program Bulletin*, 10: 430-445, 1972.
- SNYDER, S.H.: Amphetamine psychosis: a model schizophrenia mediated by catecholamines. *Am. J. Psychiatry* 130: 61-68, 1973.
- SNYDER, S.H. et al.: Antischizophrenic drug and brain cholinergic receptors: Affinity for muscarinic sites predicts extrapyramidal effects. *Arc. Gen. Psychiatry*, 31: 58-61, 1974.
- SNYDER, S.H.; BANERJEE, S.P.; YAMAMURO, H.I. and GREENBERG, D.: Drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Science* 184: 1243-1252, 1974.
- SNYDER, S.H.: The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. *Am. J. Psychiatry* 133: 197-202, 1976.

- STAWARZ, R.J. et al.: On the significance of the increase in homovanillic acid (HVA) caused by antipsychotic drugs in corpus striatum and limbic forebrain. *Psychopharmacologia*, 43: 125-130, 1975.
- STEVENS, J.R.: An anatomy of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 29: 177-189, 1973.
- STILLE, G. and HIPPIUS, A.: Kritische Stellungnahme zum begriff der Neuroleptike (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit clozapin). *Pharmakopsychiatria*, 4: 182-191, 1971.
- SUTHERLAND, E.W.: Studies on the mechanism of hormone action. *Science*, 177:401-408, 1972.
- THYERRY, A.M. et al: Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science*, 182: 499-501, 1973.
- TORREY, E.F. and PETERSON, M.R.: Schizophrenia and the limbic system. *Lancet*, 2: 942-946, 1974.
- TRABUCCHI, M. et al.: In vivo inhibition of striatal acetylcholine turnover by L-DOPA, apomorphine and amphetamine. *Brain Research*, 85: 130-134, 1975.
- UNGERSTEDT, V.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum*, 367: 1-48, 1971.
- UNGERSTEDT, U.: Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behavior. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 367: 49-67, 1971.
- VAN PRAAG, H.M. and KORF, J.: Importance of dopamine metabolism for the clinical effects and side-effects of neuroleptics. *Am. J. Psychiatry*, 133: 1171-1177, 1976.
- VAN PRAAG, H.M. and KORF, J.: Neuroleptics, catecholamines and psychotic disorders. A study of their interrelation. *Am. J. Psychiatry*, 132: 593-597, 1975.
- VAN PRAAG, H.M. et al.: Cerebral monoamines and depression. An investigation into their correlation with the aid of the probe-necid technique. *Arch. Gen. Psychiatry* 28: 827-831, 1973.

- VAN PRAAG, H.M.: The significance of dopamine for the mode of action of neuroleptics and the pathogenesis of schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.* 130, 463-474, 1977.
- VAZQUEZ, A.; FUENTENEbro, F.; MENDEZ, J.R. y MATEO MARTIN, I.: Tumores cerebrales con sintomatología psíquica de comienzo enviados a una Unidad Psiquiátrica. *Archivos de Neurobiología*, 42, 3: 199-212, 1979.
- VON VOIGTLANDER, P.F.; LOSEY, E.G. and TRIENZENBERG, H.J.: Increased sensitivity to dopaminergic agents after chronic neuroleptic treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 193: 88-94, 1975.
- WESTERINK, B.H.C. and KORF, J.: Influence of drugs on striatal and limbic homovanillic acid concentration in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 33: 31-40, 1975.
- WISE, C.D. and STEIN, L.: Dopamine- $\beta$ -hydroxylase deficit in the brains of schizophrenic patients. *Science* 181: 344-347, 1973.
- WOODRUFF, G.N.: Dopamine receptors: A review. *Com. Gen. Pharmacol.* 2: 439-455, 1971.
- WYATT, R.J.; SCHWARTZ, M.A.; ERDELYI, E. and BARCHAS, J.D.: Dopamine  $\beta$ -hydroxylase activity in brains of chronic - schizophrenic patients. *Science*, 187: 368-369, 1975.

